

THESE

PRESENTEE A L'UNIVERSITE DE
NANCY I POUR OBTENIR LE GRADE
DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

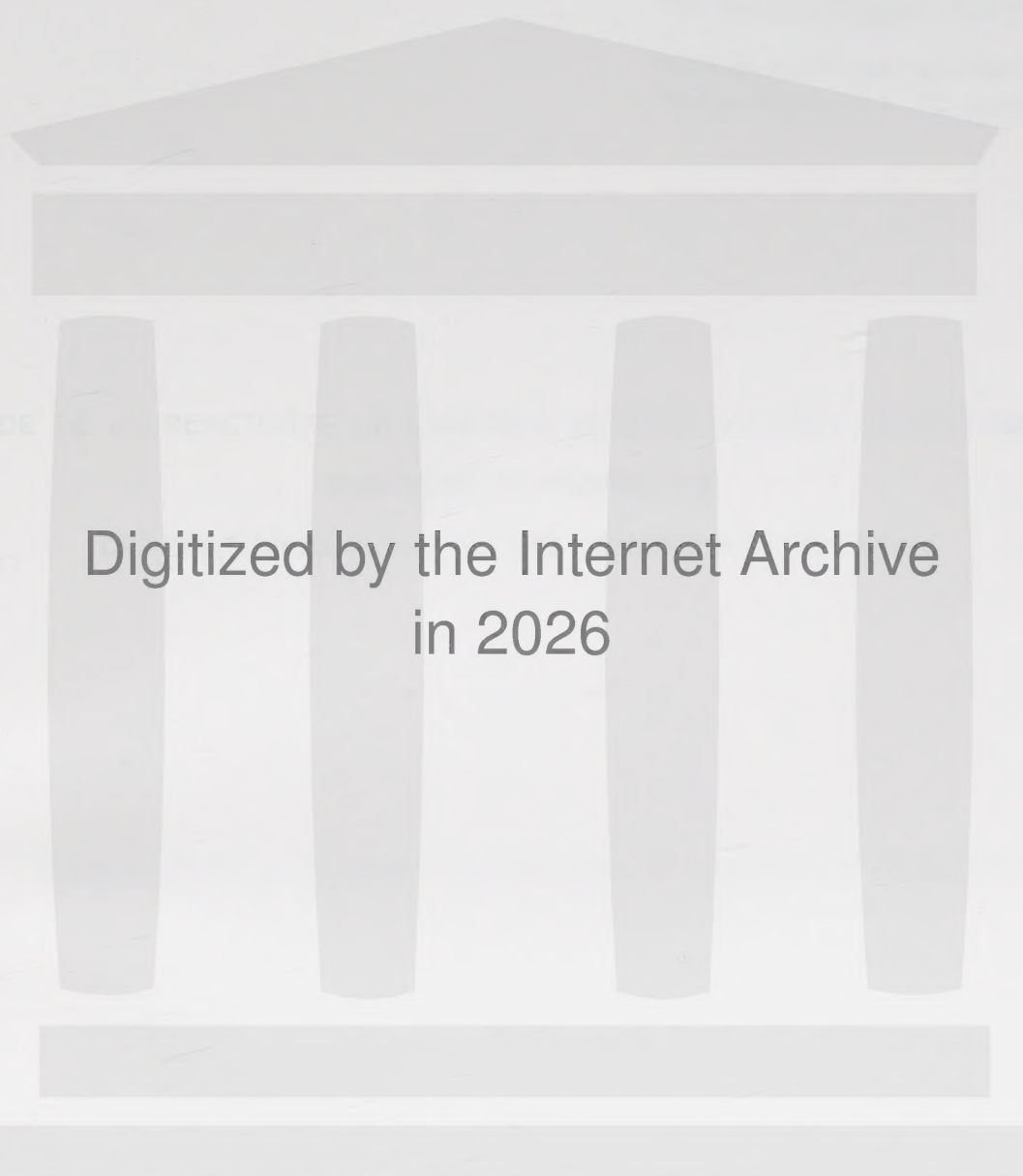
PAR JACQUELINE SCHOENLEBER
Maître Assistante à l'Université de Nancy I

ETUDE DE LA REACTIVITE DE COMPOSES HETEROCYCLIQUES BIFONCTIONNELS
SYNTHESE ET PROPRIETES
DES BIBENZIMIDAZOLES ET DES BENZIMIDAZOLYLTHIOLS

SOUTENUE LE 9 OCTOBRE 1972, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

Jury :

M.	J. NEEL	Président
MM.	P. LOCHON M. METCHE	Examineurs
M.	H. WAHL	Invité



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551908_0013

THESE

PRESENTEE A L'UNIVERSITE DE
NANCY I POUR OBTENIR LE GRADE
DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

PAR JACQUELINE SCHOENLEBER
Maître-Assistante à l'Université de Nancy I

**ETUDE DE LA REACTIVITE DE COMPOSES HETEROCYCLIQUES BIFONCTIONNELS
SYNTHESE ET PROPRIETES
DES BIBENZIMIDAZOLES ET DES BENZIMIDAZOLYLTHIOLS**

SOUTENUE LE 9 OCTOBRE 1972, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

Jury :

M.	J .	NEEL	Président
MM.	P .	LOCHON	Examineurs
	M.	METCHE	
M.	H.	WAHL	Invité

THESE

REGISTERED AT THE UNIVERSITY OF
LEIDEN IN THE LIBRARY OF THE
DEPARTMENT OF PHYSICS

THE LIBRARY OF THE
DEPARTMENT OF PHYSICS

THESE DE LA FACULTE DE SCIENCES DE LEIDEN

THESE DE PHYSIQUE

THESE DE LA FACULTE DE SCIENCES DE LEIDEN



Le présent travail a été effectué au Laboratoire de Chimie-Physique Macromoléculaire de l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques de NANCY, Equipe de Recherche Associée au Centre National de la Recherche Scientifique n° 23, sous la direction de Monsieur le Professeur J.NEEL.

Que Monsieur le Professeur J.NEEL veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse gratitude pour m'avoir accueillie dans son Laboratoire.

Je ne saurais oublier que je dois à Monsieur H.WAHL, Professeur au Conservatoire des Arts et Métiers, mon initiation à la recherche. Je lui suis très reconnaissante de la bienveillance qu'il m'a toujours manifestée et je suis très honorée qu'il ait bien voulu faire partie du Jury de cette thèse.

Je prie Monsieur P.LOCHON, Maître de Conférences, de trouver dans ce mémoire le témoignage de ma profonde reconnaissance. Le vif intérêt qu'il a toujours porté à ce travail, les nombreux conseils reçus au cours de fréquentes discussions ont été pour moi une aide très précieuse.

Je tiens également à remercier Monsieur le Professeur M.METCHE qui a bien voulu s'intéresser à ce travail et faire partie de mon Jury de thèse.

Je tiens à remercier mes collègues de Laboratoire pour leur camaraderie.

Il m'est agréable enfin de me souvenir de l'aide précieuse que m'ont apportée les collaborateurs techniques du Laboratoire et tout particulièrement Madame T.GEOFFROY pour son travail consciencieux et méticuleux, ainsi que Madame F.HOFFNUNG et Mademoiselle G.WEBER à qui je dois la réalisation matérielle de ce manuscrit.

SOMMAIRE

	Pages.
- INTRODUCTION GENERALE	1 à 6.
<u>PREMIERE PARTIE</u> : Synthèse et propriétés de molécules possédant deux groupements fonctionnels identiques : les bibenzimidazoles-5,5'.	
INTRODUCTION.....	7 à 8.
<u>I-PREPARATION ET CARACTERISATION DES BIBENZIMIDAZOLES-5,5'</u>	9 à 23.
I-1.Préparation des bi-o.phénylène diamines-4,4'..	9
I-2.Cyclisation en bibenzimidazoles-5,5'.....	10
I-3.Transformation en bi-N-alcoylbenzimidazoles et séparation des isomères.....	10
I-4.Etude spectroscopique des bibenzimidazoles....	16
-I.4.1. Spectres de vibrations.....	16
-I.4.2. Spectres électroniques.....	17
<u>II-ETUDE DE LA REACTIVITE DES BIBENZIMIDAZOLES</u>	24 à 37.
II-1. Réactivité de l'azote pyridinique. Sels d'ammonium quaternaires.....	25
-II.1.1. Résultats expérimentaux.....	26
-II.1.2. Etude spectroscopique des sels quaternaires	27
II-2. Réactivité du carbone 2. Dérivés styryliques.	30
-II.2.1. Résultats expérimentaux sur les bibenzimidazoles.....	34
-II.2.2. Etude spectroscopique.....	35
<u>III- CONCLUSION</u> : Influence d'une partie de la molécule sur l'autre dans les bibenzimidazoles-5,5'	38 à 41.

.../...

DEUXIEME PARTIE: Molécules bifonctionnelles avec deux groupes réactifs différents: les benzimidazolylthiols.

-Mise au point et introduction.....	42 à 46.
<u>I-PREPARATION ET CARACTERISATION DES BENZIMIDAZOLYL-THIOLS.....</u>	47 à 57
I-1. Les différents composés préparés.....	47
I-2. Caractérisation des composés.....	49
I.2.1. Etude par spectroscopie infra-rouge.....	49
I.2.2. Etude en résonance magnétique nucléaire.....	49
I.2.3. Etude potentiométrique: mesure des pK_a	52.
I.2.4. Caractérisation chimique.....	57
<u>II-ETUDE EXPERIMENTALE DU POUVOIR CATALYTIQUE DES MERCAPTOBENZIMIDAZOLES.....</u>	58 à 68
II-1. Traitement simple de la cinétique d'hydrolyse. Définition des constantes de vitesse.....	59
II-2. Mesure des différentes constantes. Résultats pour quelques composés imidazoliques simples...	64
<u>III- INTERPRETATION DES RESULTATS</u>	69 à 93
III-1. Cas des dérivés imidazoliques simples.....	69
III-2. Effet catalytique des benzimidazolylthiols....	73
III-3. Discussion des résultats.....	78
III-4. Possibilité d'une catalyse multifonctionnelle.	81
<u>IV - CONCLUSION</u>	93 à 97.
 -CONCLUSION GENERALE.....	98 à 100

- Partie expérimentale	101 à 117
- Bibliographie.	118 à 120

ETUDE DE LA REACTIVITE DE COMPOSES HETEROCYCLIQUES BIFONCTIONNELS.

SYNTHESE ET PROPRIETES
DES BIBENZIMIDAZOLES ET DES BENZIMIDAZOLYLTHIOLS.

INTRODUCTION GENERALE.

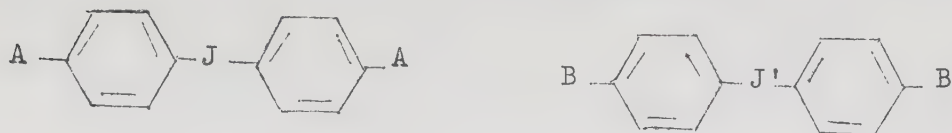
On considère généralement que la présence de plusieurs fonctions dans une même molécule organique confère à l'espèce chimique correspondante, les propriétés qui résultent de l'addition des caractéristiques attribuées à chacun de ces groupes fonctionnels pris isolément.

En fait, on sait qu'il ne s'agit là que d'une analyse très approximative. En effet, même si l'on exclut le cas très particulier des structures dans lesquelles deux fonctions se trouvent en situation gémée, il est connu que les propriétés des dérivés bifonctionnels dépendent au moins partiellement de la disposition relative des deux groupes réactifs. Par exemple, on peut aisément, en série aromatique, distinguer chimiquement les isomères respectivement disubstitués en ortho, méta et para. De même, le comportement des réactifs aliphatiques $\alpha-\omega$ difonctionnels varie avec la longueur de l'enchaînement polyméthylénique qui sépare les deux sites.

En considérant plus spécifiquement les problèmes que pose la synthèse de composés macromoléculaires par polycondensation, on peut se demander dans quelle mesure les deux fonctions portées par un même monomère (diacide, diamine, glycol...) réagissent dans des conditions strictement équivalentes du point de vue cinétique et si la transformation préalable de l'une d'entre elles ne modifie pas le comportement de la seconde.

Si l'on peut raisonnablement négliger l'éventualité d'une telle influence lorsqu'il s'agit de réactifs aliphatiques, il est au contraire moins justifié de le faire lorsque l'on opère avec des monomères aromatiques ou hétérocycliques dont la molécule est manifestement très conjuguée.

Une façon de préciser ce point de vue consiste, par exemple, à envisager la polycondensation de deux espèces aromatiques bifonctionnelles de formules :

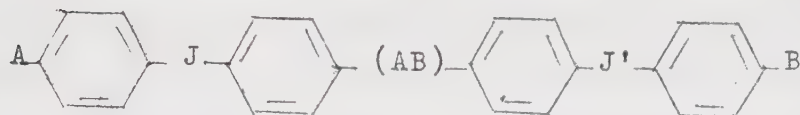


A et B étant deux sites capables de se condenser



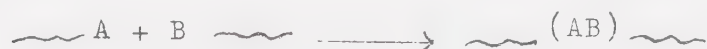
J et J' étant deux liens bivalents quelconques (simple liaison, atome ou radical bivalent, fonction bivalente).

Dans un tel cas, la réaction débute par la formation de l'intermédiaire :



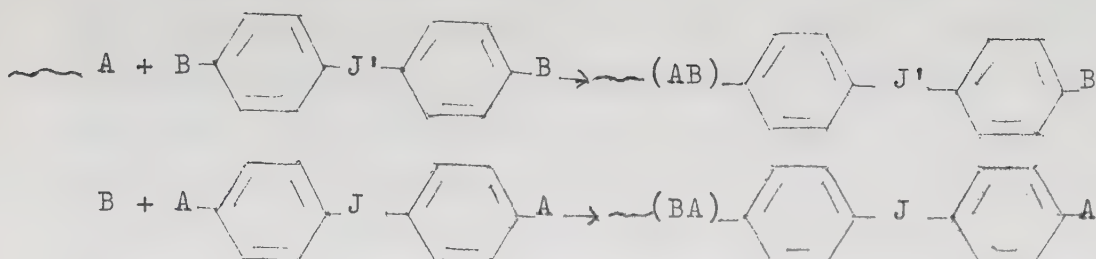
Considérant l'état de conjugaison de cette structure, on peut attendre que la réactivité des fonctions extrêmes A et B n'y demeure pas identique à ce qu'elle est dans les molécules monomères. L'amplitude de la perturbation doit dépendre de la nature chimique des jonctions J, J' et AB et en particulier de leur aptitude à participer à la conjugaison de l'ensemble.

En ce qui concerne la vitesse de la polycondensation, ce phénomène peut présenter un certain intérêt. En effet, il est usuel, dans toutes les théories classiques consacrées à la cinétique de ce type de réactions, de n'introduire qu'une seule constante de vitesse que l'on considère comme une caractéristique invariante de l'acte élémentaire.



Pourtant, si l'on envisage le cas extrême où les fonctions A et B appartenant à des motifs unilatéralement substitués se trouveraient désactivées au point d'être incapables de réagir entre elles, la polycondensation ne pourrait alors progresser que par incorporation alternée des deux monomères

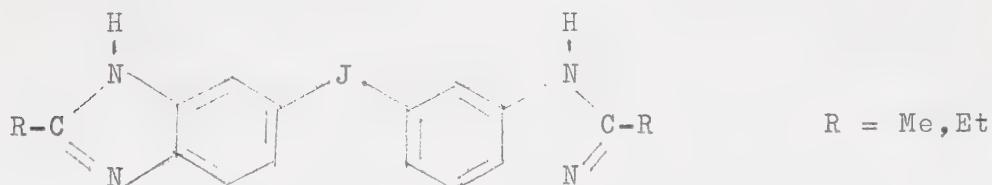
suivant le processus :



Il en résulterait une croissance des chaînes analogue à celle que l'on observe en polymérisation (ou copolymérisation alternée) à cette différence près que le nombre de centres initiateurs s'accroissant constamment, le poids moléculaire moyen du polycondensat finalement obtenu ne devrait jamais atteindre une valeur très élevée.

Ces considérations expliquent pourquoi il est utile, pour des composés de ce type, de préciser dans quelle mesure la réactivité d'une fonction contenue dans une molécule monomère peut dépendre de l'état de substitution du second site réactionnel.

C'est là un problème qui a déjà fait l'objet de quelques études préliminaires dans notre Laboratoire. Ces recherches concernent plus particulièrement des monomères organiques bihétérocycliques. Dans notre mémoire nous rapporterons quelques résultats que nous avons personnellement obtenus en étudiant plusieurs espèces originales dont la molécule contient deux fragments benzimidazole.

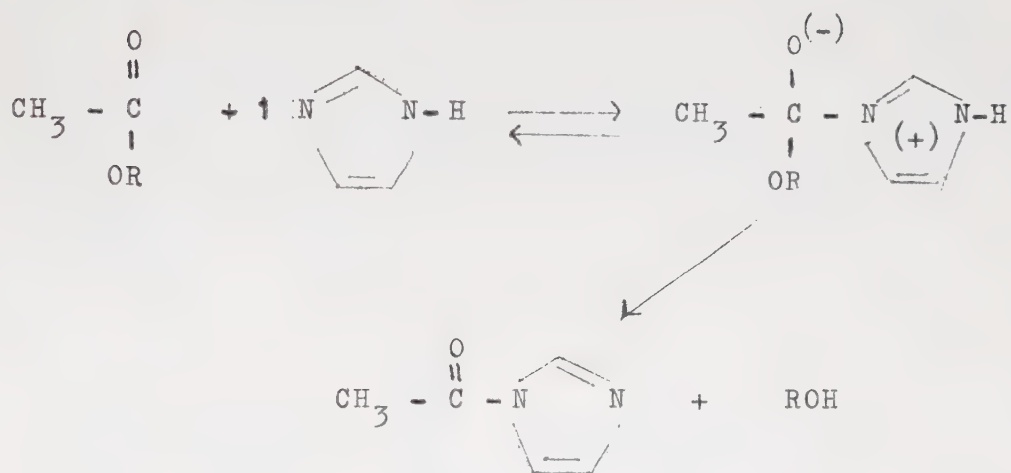


A ce propos, nous avons d'abord porté notre attention sur la réaction de quaternisation de ces composés, puis nous avons examiné le comportement des dérivés salins obtenus, vis à vis des aldéhydes aromatiques. Finalement une étude spectroscopique des anilinovinyliques synthétisés nous a permis d'apprécier le degré d'indépendance des deux chromophores ainsi introduits dans la structure.

..... /

Les composés bifonctionnels sont également dignes d'intérêt dans le domaine de la catalyse homogène. En effet, certains d'entre eux sont capables d'accélérer, par leur seule présence, des réactions comme l'estérolyse. Tel est le cas de l'imidazole qui présente, sur les ions nucléophiles OH^- , l'avantage de demeurer actif en milieu neutre, dans des conditions où la concentration en ions OH^- est trop faible pour que ceux-ci soient efficaces.

Cette influence de l'imidazole est généralement interprétée en considérant le caractère nucléophile de l'atome d'azote N_1 de cette molécule hétérocyclique.

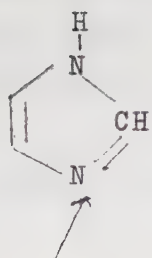


acétylimidazole.

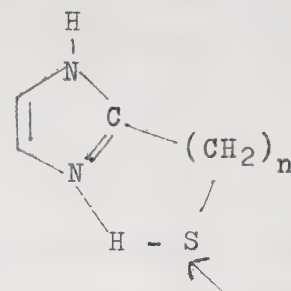
La réaction conduit à l'acétylimidazole que l'on pourrait considérer comme un dérivé de transestérification du substrat si l'on faisait abstraction du mécanisme de sa formation (l'ambiguïté provenant de la présence de deux atomes d'azote dans l'hétérocycle). Il résulte que cet intermédiaire peut intervenir malgré son instabilité en milieu aqueux. Son hydrolyse rapide régénère l'imidazole qui joue donc bien, dans cet ensemble de transformations, le rôle d'un catalyseur.



On peut se demander s'il n'est pas possible d'imaginer d'autres molécules analogues à l'imidazole où le centre nucléophile serait de nature différente. C'est ainsi que nous avons pensé réaliser une telle "substitution de site" en plaçant, sur le carbone C₂ de l'imidazole une ramification aliphatique terminée par une fonction thiol capable de former une liaison hydrogène stable avec l'atome d'azote N₁ de l'hétérocycle

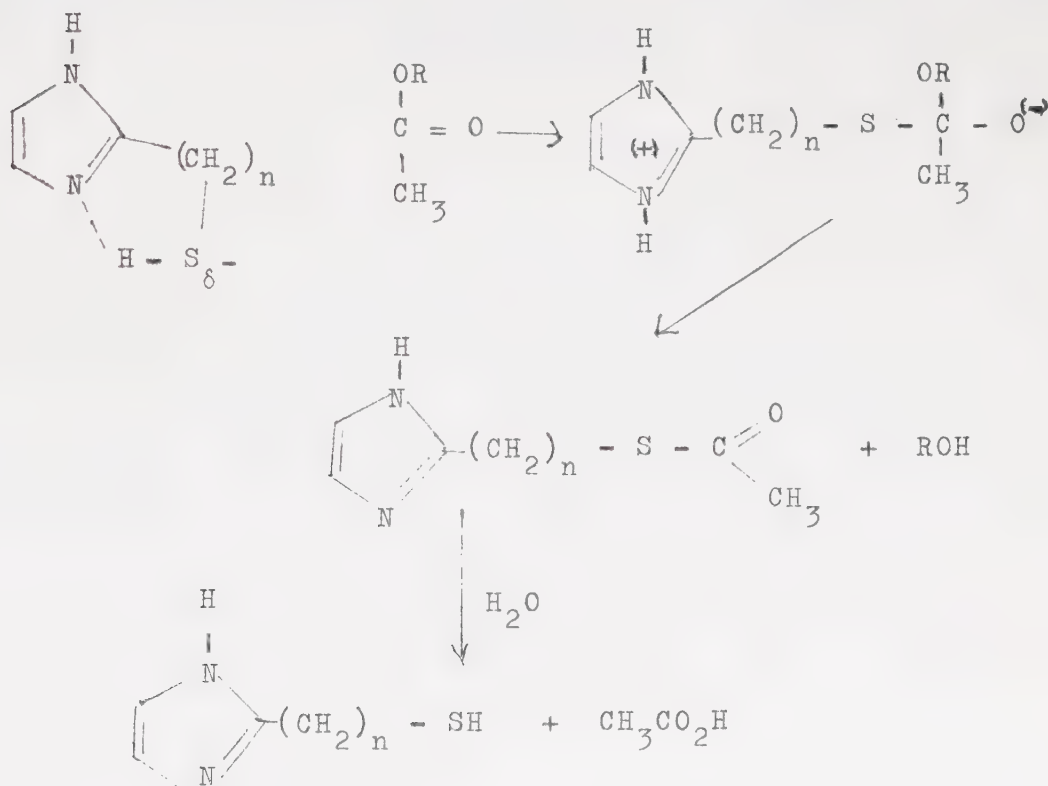


site nucléophile



site nucléophile.

On peut alors envisager, en présence d'un ester, une évolution analogue à celle qui se produit dans le cas de l'imidazole lui-même.



Dans la mesure où la dernière réaction s'effectue spontanément et rapidement le nouveau dérivé imidazolique examiné doit se comporter également comme un catalyseur efficace.

.../...

Telles sont les préoccupations qui nous ont conduit à étudier les imidazolythiols. Pour des raisons purement expérimentales, comme la plus grande facilité dans la synthèse des réactifs, nous avons, en fait, opéré avec les benzologues correspondants.

On trouvera dans les pages qui vont suivre l'exposé des résultats que nous avons obtenus à la suite des travaux que nous avons effectués dans les deux voies qui viennent d'être précisées.

Première partie.

Synthèse et propriétés des bibenzimidazoles-5,5'.

Seconde partie.

Synthèse et propriétés des benzimidazolythiols.

P R E M I E R E P A R T I E

SYNTHESE ET PROPRIETES DE MOLECULES POSSEDANT DEUX
GROUPEMENTS FONCTIONNELS IDENTIQUES : LES BIBENZIMIDAZOLES-5,5'

INTRODUCTION.

Pour étudier les propriétés de molécules possédant deux groupements fonctionnels identiques, il est intéressant de prendre des composés bihétérocycliques. Ce type de molécules présente, en effet, certains avantages.

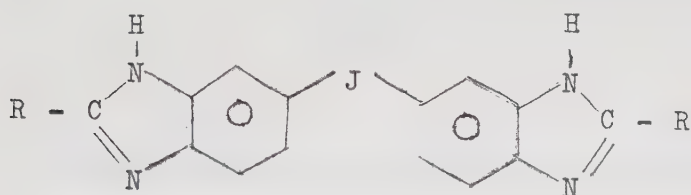
- Le motif hétérocyclique offre à l'expérimentation des sites réactifs très différents dans leur localisation et la nature du mécanisme réactionnel mis en jeu. Il permet, de cette façon, d'étudier la réactivité du monomère d'une manière très complète. Ainsi, un cycle benzothiazole ou benzimidazole donne des réactions d'alcoylation sur l'azote trigonal (substitution nucléophile aliphatique), des substitutions nucléophiles aromatiques sur le carbone hétérocyclique et des condensations sur les substituants alcoyls portés par ce carbone (réactions d'addition-élimination type Knoevenagel).

- Les produits obtenus à la suite de ces différentes réactions présentent des propriétés très diverses notamment à l'état de polymères. Par exemple, les réactions d'alcoylation sur l'azote donnent des polysels quaternaires ou des poly-spiropyranes, les substitutions nucléophiles aromatiques, des composés thermostables, tandis que les réactions de Knoevenagel conduisent à des enchaînements polyconjugués.

- Ce genre de monomères n'a été que très peu étudié jusqu'à maintenant.

Au laboratoire, on a pu montrer ces dernières années qu'un monomère constitué de deux motifs benzothiazole permettait d'obtenir des polymères thermostables caractérisés par une forte solubilité ou des enchaînements polyméthiniques du type cyanine.

De tels composés risquant, de la même façon d'être très intéressants en série benzimidazolique, nous avons dans cette première partie fait la synthèse et étudié des monomères formés de deux motifs benzimidazole : les bibenzimidazoles-5,5'.



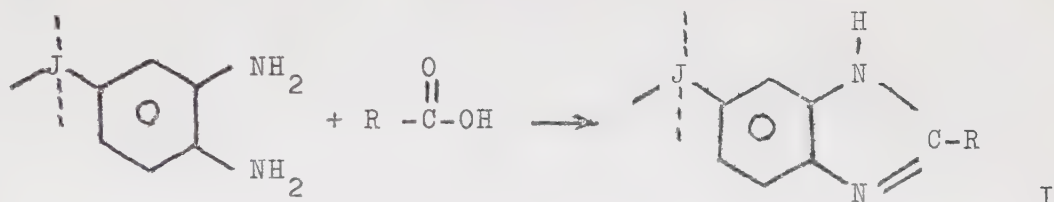
J = jonction bivalente

R = H ou alcoyle.

CHAPITRE I

PRÉPARATION ET CARACTÉRISATION DES BIBENZIMIDAZOLES-5,5'

Ces nouveaux composés I sont préparés par action d'un acide carboxylique sur une bi- o.phénylène diamine-4,4'

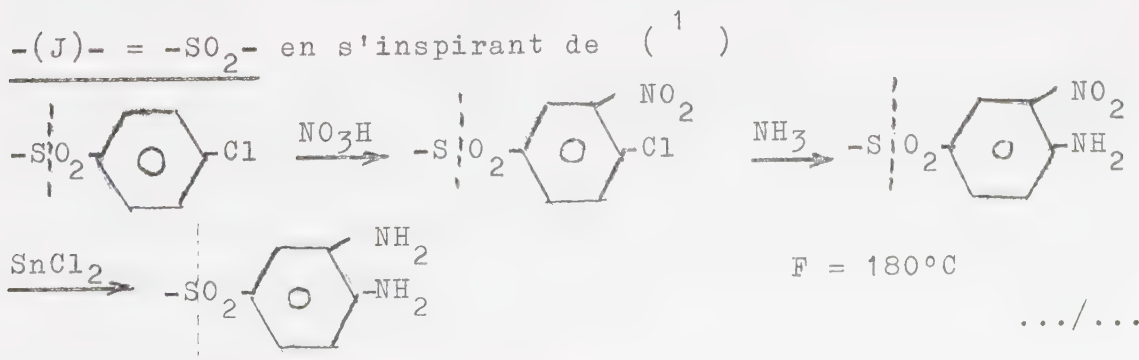


-(J)- représente une jonction formée d'une liaison simple, d'un atome bivalent comme -O-, ou encore d'un groupement bivalent comme -CH₂- et -SO₂-.

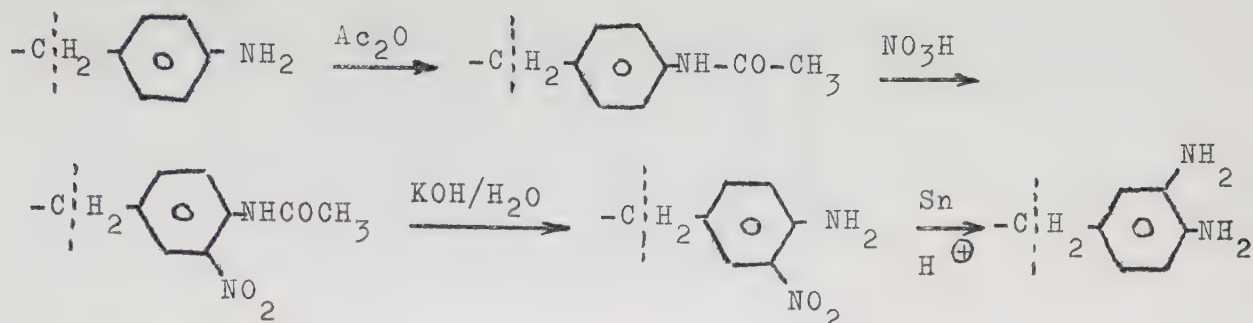
R est un atome d'hydrogène ou un groupement alcoyle.

I.1 - PRÉPARATION DES BI-O.PHENYLENE DIAMINES-4,4'

Seule la tétramine pour laquelle -(J)- est une liaison simple est commercialisée; elle est purifiée par cristallisation dans un mélange n-butanol-pyridine (F = 178°C). Trois autres tétramines peuvent être préparées en utilisant les schémas réactionnels suivants:



-(J)- = -CH₂- d'après (2) et (3)



F = 153°C

-(J)- = -O-

méthode identique à la précédente

F = 153°C

Il est préférable de manipuler ces composés dans un endroit bien ventilé et en évitant leur contact direct avec la peau ou les muqueuses. En effet, l'accumulation dans ces molécules, de cycles aromatiques et de groupements amines les rend très suspects d'effets cancérigènes.

1.2 - CYCLISATION EN BIBENZIMIDAZOLES-5,5'.

La formation du cycle benzimidazole peut être réalisée à l'aide de la méthode de J.ARIENT et J.MARHAN TAUBHOVA (4) qui consiste à traiter chaque motif o.phénylène diamine par un acide carboxylique à ébullition. Cependant le procédé de M.A.PHILLIPS (5) qui utilise l'action catalytique d'une solution aqueuse chlorhydrique 4N est plus rapide et donne des rendements plus élevés. Les bibenzimidazoles -5,5' décrits dans le tableau 1 ont été préparés à l'aide de cette dernière méthode.

1.3 - TRANSFORMATION EN BI-N-ALCOYLBENZIMIDAZOLES ET SEPARATION DES ISOMERES.

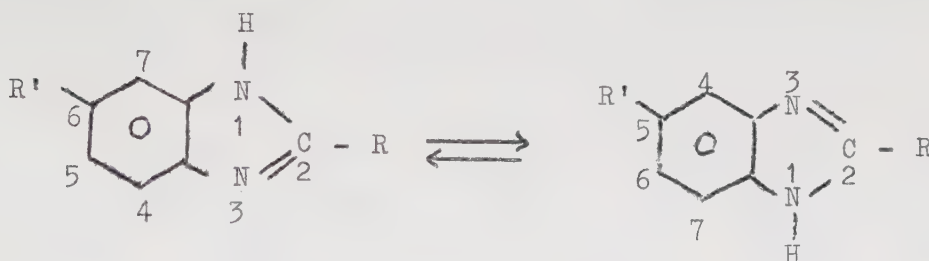
Les biméthyl-2 benzimidazoles-5,5' (R = CH₃) préparés de la façon précédente ont été méthylés sur l'azote secondaire

.../...

-(J)-	R	Rendement	Point de fusion °C	Solvant de cristallisation
liaison simple	H	85 %	290°	éthanol
	CH ₃	70 %	décomp. 376°	pyridine
	C ₂ H ₅	76 %	310°	alcool 50%
	H	70 %	246°	chlorobenzène
-CH ₂ -	CH ₃	60 %	295°	acétonitrile
	H	70 %	> 350°	eau
-SO ₂ -	CH ₃	70 %	195°	éthanol
	H	70 %	150°	eau
-O-	CH ₃	60 %	175°	alcool 10%

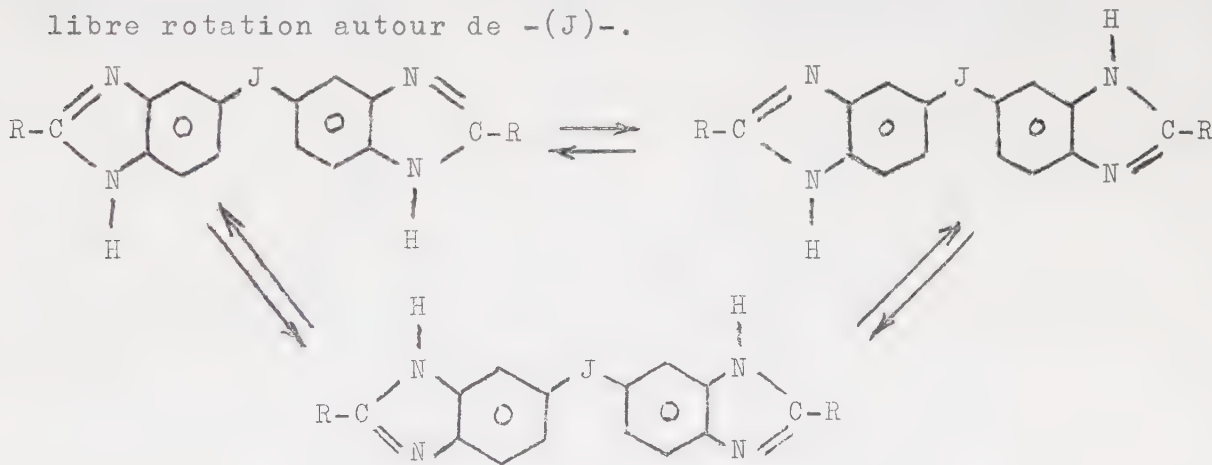
-Tableau 1 - Bibenzimidazoles -5,5' Formule I

par action du sulfate de méthyle en milieu basique. Cette transformation est nécessaire pour l'étude de la réactivité de l'azote tertiaire (nucléophilie) et du carbone hétérocyclique. Cependant on sait que les imidazoles et les benzimidazoles sont, d'une façon générale, le siège d'une tautomérie facilitée en partie par leur forte autoassociation.



alcoyl-5 (ou 6) benzimidazole

Il en est de même pour les bibenzimidazoles qui, du fait de la présence de deux cycles imidazoles ne présentent que trois formes tautomères en équilibre, car nous supposons qu'il y a libre rotation autour de $-(J)-$.

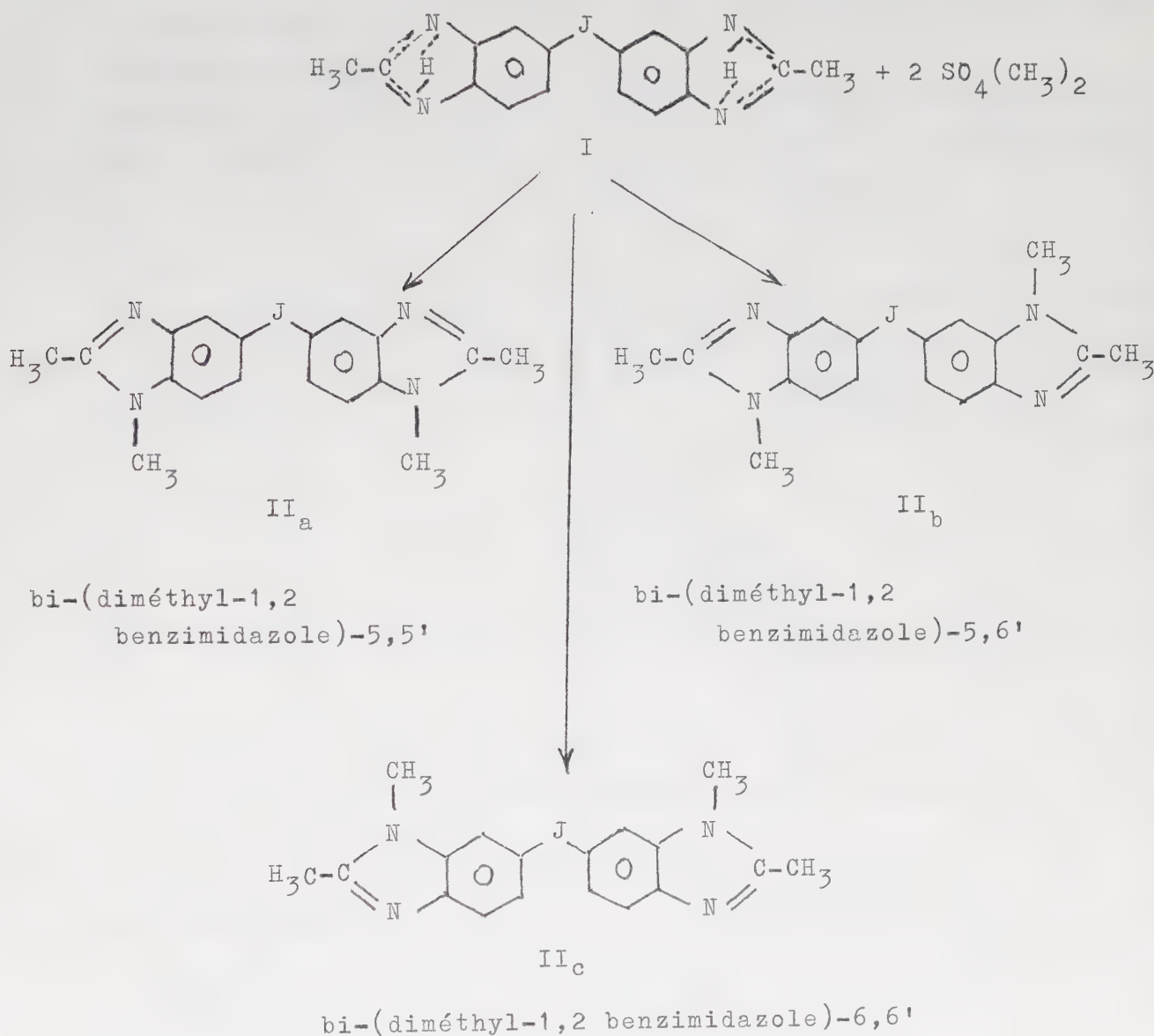


Les liaisons médianes qui unissent les deux noyaux aromatiques sont alors indexées indifféremment 5,5' , 6,6' ou 5,6' car ces différentes formes ne sont pas isolables ,tout au moins à la température ordinaire.

Cette ambiguïté cesse dès que l'on substitue l'hydrogène responsable de la tautomérie par un groupement alcoyle comme le radical méthyle. C'est pourquoi ,lorsque l'on traite un biméthyl-2 benzimidazole-5,5' (6,6' ou 5,6') par le sulfate de méthyle,

.../...

on obtient avec un rendement global d'environ 50%, un mélange de trois isomères bi-diméthyl-1,2 benzimidazole II en proportions variables suivant la nature de la jonction $-(J)-$.



Dans tous les cas, les trois isomères peuvent être séparés:

- analytiquement par chromatographie sur couche mince de silice (éluant méthanol ou alcool à 95%)
- quantitativement par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant méthanol), un collecteur de fraction étant nécessaire.

.../...

Cependant cette opération n'étant pas indispensable pour la suite de notre étude, nous n'avons isolé les trois isomères que dans le cas où $-(J)-$ est une liaison simple. Nous avons pu, par la suite, attribuer chacune des structures II_a , II_b ou II_c à l'un d'entre eux.

La chromatographie sur gel de silice a permis de recueillir par précipitation trois composés X, Y, Z en quantité suffisante pour en déterminer les constantes physiques (tableau 2).

Isomère	Vitesse d'élution	% dans le total	Point de fusion °C	Hygroscopicité % H ₂ O	Structure attribuée
X	Vitesse croissante ↓	67	240° fusion aqueuse solidification à 270° puis fusion vers 320-330°	~ 5 %	II_a
Y		22	190°	~ 9 %	II_b
Z		11	330°	~ <2 %	II_c

-Tableau 2 - Séparation des isomères II pour $-(J)-$ = liaison simple

Il est tout de suite apparu vraisemblable que le dérivé Y de point de fusion relativement bas correspondait à la structure II_b ~~de~~ ^{dotée} de centre de symétrie. Cette attribution est confirmée par le fait que les spectres de résonance magnétique nucléaire et d'absorption infrarouge (Tableau 3) du composé Y sont systématiquement plus complexes et paraissent constitués par la superposition des spectres de X et Z.

.../...

X (II _a)	Y (II _b)	Z (II _c)
	1590 f	1580 m
	1540 F	1540 m
1520 F	1520 m	
1475 F	1475 (é)	
1395 m	1395 F	
1365 m	1368 (é)	
1328 m	1330 m	
	1285 F	1290 f
	1020 m	1020 F
998 m	1000 m	
865 F	865 (é)	
	850 F	850 m

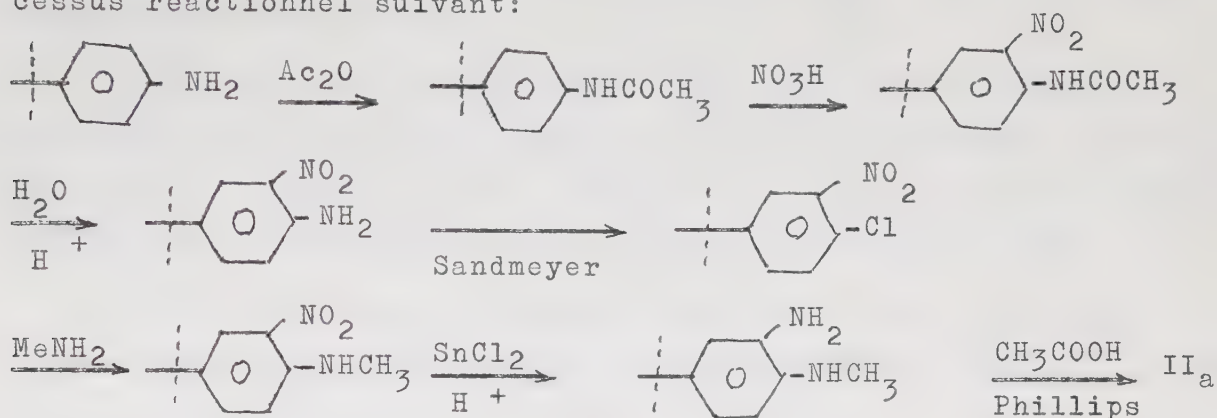
-Tableau 3- Différences observées entre les spectres
d'absorption infrarouge des trois isomères II_{a,b,c} .

-(J)- = liaison simple

R = CH₃

F = forte
m = moyenne
f = faible
é = épaulement.

Il est, par contre, apparu beaucoup plus difficile d'identifier les deux composés centrosymétriques II_a et II_c simplement à l'aide de leurs propriétés spectroscopiques. L'ambiguïté a été finalement levée en réalisant la synthèse univoque du bi-(diméthyl-1,2 benzimidazole)-5,5' II_a en utilisant le processus réactionnel suivant:



Les propriétés physiques (Fusion = 326°C , hygroscopicité), la spectroscopie, la vitesse de migration chromatographique du produit ainsi obtenu ont permis de l'identifier au composé X.

Dans le cas des autres jonctions nous nous sommes contentés de mettre en évidence la présence des trois isomères uniquement par la chromatographie sur couche mince.

I.4 - ETUDE SPECTROSCOPIQUE DES BIBENZIMIDAZOLES

On observe que les spectres infrarouge et électroniques de ces composés sont très voisins de ceux des benzimidazoles simples correspondant à la moitié de la molécule.

I.4.1.-Spectres de vibrations

Les spectres ont été effectués sur des échantillons solides, dispersés dans le bromure de potassium. Le cycle imidazole est le siège de plusieurs vibrations du type aromatique donnant naissance à de nombreuses bandes d'intensité et de position variables. On constate ainsi que les benzimidazoles sont généralement caractérisés par trois bandes principales dont les fréquences correspondent respectivement à 1620, 1600 et 1500 ondes par cm. La dernière serait due, en grande partie, à la

.../...

vibration de valence $\nu_{\text{C=N}}$. Une quatrième bande apparaît vers 1550 cm^{-1} lorsqu'il y a substitution sur le carbone 2 par un groupe méthyle par exemple (⁶).

D'autre part la substitution du noyau aromatique est caractérisée par les vibrations de déformation hors du plan (χ_{CH}) des CH aromatiques. Elle est du type 1,2,4 pour tous les bibenzimidazoles décrits.

Nous avons rassemblé dans les tableaux 4 et 5 les valeurs des fréquences caractéristiques des bandes d'absorption des composés I et II ($\text{R}=\text{CH}_3$) en les comparant à celles du benzimidazole, du méthyl-2 benzimidazole et du diméthyl-1,2 benzimidazole.

On note seulement un faible déplacement de la bande $\nu_{\text{C=N}}$ et des bandes caractéristiques de la substitution lorsque la jonction J change de nature. Les autres vibrations ne semblent pas être sensiblement affectées.

Comme nous l'avons déjà signalé, le spectre I.R. des composés II varie selon l'isomère considéré et les valeurs données dans le tableau 5 ne sont représentatives que du mélange obtenu dans des conditions bien déterminées. Cependant, on peut remarquer que cette fluctuation affecte surtout des bandes classées comme "secondaires" et que nous n'avons pas systématiquement relevées.

1.4.2.- Spectres électroniques

Certains benzimidazoles ont déjà fait l'objet d'une étude par spectroscopie ultraviolette (⁶ , ⁷ , ⁸).

L'examen des résultats met en évidence l'existence de trois groupes de bandes formant un maximum très intense vers 200 nm, une bande d'intensité moyenne vers 245 nm et une bande plus faible vers 280 nm.

On doit noter que les transitions $\pi^* \leftarrow n$ sont peu probables dans de tels cycles pour des raisons de symétrie et parce que chaque atome porte en moyenne 1,2 électron π (⁹). Les trois groupes de bandes relevées dans chacun des cas sont dues à des transitions $\pi^* \leftarrow \pi$ et correspondent aux bandes β, p, α selon la nomenclature de CLAR des systèmes aromatiques (¹⁰)

.../...

-(J)-	Vibrations du cycle imidazole en $\text{cm}^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{C}} = \text{N en}$ $\text{cm}^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$	ν_{CH} aromatiques en $\text{cm}^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$	
			2H	H
Benzimidazole	1620 f 1605 f —	1500 f		
Méthyl-2 benzimidazole	1620 F 1590 m 1555 F	1512 m		
Liaison simple	1627 F 1590 m 1543 F	1490 f 1450 F	800 F	892 f
-SO ₂ -	1625 F 1590 f 1545 F	1490 f 1460 m	815 F	880 m
-CH ₂ -	1627 m 1585 m 1540 f	1485 F 1450 F	805 F	875 f

-Tableau 4- Position des principales bandes d'absorption I.R. des bi-(méthyl-2 benzimidazoles)-5,5' I .

F = intensité forte
m = intensité moyenne
f = intensité faible

-(J)-	Vibrations du cycle imidazole en $\text{cm}^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ $\text{cm}^{-1} \text{en} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$	ν_{CH} aromatiques en $\text{cm}^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$	
			2 H	H
Méthyl-2 benzimidazole	1620 F 1590 m 1555 F	1512 m		
Diméthyl-1,2 benzimidazole	1610 F 1580 m 1550 f	1510 m 1522 m		
Liaison simple	1618 F 1578 m 1540 f	1512 F	805 F	865 F
-SO ₂ -	1630 F 1600 f 1540 F	1500 f 1450 f	830 f	880-890 f
-CH ₂ -	1640 F 1600 f 1520 f	1495 f 1450 m	800 m	865-875 f

-Tableau 5- Position des principales bandes d'absorption I.R. des bi-(diméthyl-1,2 benzimidazoles) II
(mélange d'isomères).

F = intensité forte
m = intensité moyenne
f = intensité faible

On observe pour les bibenzimidazoles un tracé spectral de même allure. Nous rapportons dans les tableaux 6 et 7 la position moyenne et l'intensité des trois groupes de bandes pour les composés I et II (mélange d'isomères) en solution dans le méthanol. Afin de mieux mettre en évidence l'influence d'une partie de la molécule sur l'autre, nous comparons ces données d'absorption non seulement entre elles, mais également à celles des dérivés benzimidazoliques simples déjà utilisés en spectroscopie infrarouge. Le parallèle avec ces derniers est fait en doublant l'intensité de leurs bandes d'absorption afin de rétablir l'égalité en nombre de chromophores.

La substitution en position -2 ou -1,2 par des groupements méthyle ne modifie pas profondément le spectre. Par contre l'influence de la jonction J apparaît très importante. Il se produit un effet bathochrome et hyperchrome sur les bandes β et p qui va en augmentant lorsque l'on change le lien J, dans l'ordre $-\text{CH}_2-$, $-\text{SO}_2-$, -liaison simple-.

- La modification de la bande β n'est cependant pas suffisamment prononcée pour être très caractéristique. Il n'en est pas de même pour la bande p qui subit un déplacement bathochrome faible ou nul pour $-J- = -O-$ ou $-\text{CH}_2-$ (3 à 9 nm) mais fort (50 nm) pour $-J- = -\text{SO}_2-$ et liaison simple.

- La bande α est dissimulée sous la bande p dans le cas d'une jonction simple. Elle n'apparaît nettement que pour $-J- = -\text{CH}_2-$ avec un léger déplacement bathochrome et une augmentation d'intensité due sans doute à la proximité de la bande p.

Ces résultats montrent que, dans aucun des cas, le spectre électronique n'est identique à celui des modèles simples effectués en concentration molaire double. Les déplacements bathochromes et hyperchromes observés peuvent s'expliquer normalement par la superposition des deux effets de délocalisation électronique permis par la jonction -J-: effet mésomère du substituant, très fort dans le cas où $-J- = -\text{SO}_2-$, et conjugaison entre les deux systèmes benzimidazoliques. Cette dernière

.../...

	β		p		α	
	λ nm	ϵ	λ nm	ϵ	λ nm	ϵ
-J-						
Benzimidazole	202	39 810	244	5 495	272,5 279	6 761 5 623
Méthyl-2 benzimidazole	203	42 660	243	5 888	274 280,5	6 607 7 943
Liaison simple	228	50 000	296	18 400	cachée par p	
-SO ₂ -	225	46 800	290 283	17 400 18 400	255 avec structure vibrationnelle	
-CH ₂ -	213	612 000	252(é) 246,5(é)	10 800 11 600	287 281	13 800 13 200

-Tableau 6- Position des maximums d'absorption ultra-violette des bi-(méthyl-2 benzimidazoles)
-5,5' I

(é) = épaulement

-J-	β		p		α	
	λ nm	ε	λ nm	ε	λ nm	ε
Méthyl-2 benzimidazole	203	42 660	243	5 888	274 et 280,5	6 607 7 943
Diméthyl-1,2 benzimidazole	207,5	32 000	247 252	6 000 6 200	275,5 282	5 500 6 300
Liaison simple	230	53 200	296	20 400	cachée par p	
-SO ₂ -	228	58 000	284 289(é)	18 000 17 200	260 avec structure vibrationnelle	
-CH ₂ -	215	72 800	252,5	12 400	281 288,5	14 400 14 800

-Tableau 7-Position des maximums d'absorption ultra-violettes des
bi-(diméthyl-1,2 benzimidazoles)II
(mélange d'isomères)

(é) = épaulement

n'apparaît vraiment significative que dans le cas de la liaison simple, l'effet mésomère étant alors totalement absent. Nous avons pu vérifier qu'elle est identique pour les trois isomères II_a , II_b et II_c ce qui montre l'égale importance des deux azotes hétérocycliques.

o o
o

CHAPITRE II

ETUDE DE LA REACTIVITE DES BIBENZIMIDAZOLES

Nous avons cherché à savoir s'il existe une différence de réactivité entre les deux fonctions qui occupent des situations symétriques dans les molécules de bibenzimidazoles. En effet, à cause de la rareté des chocs trimoléculaires, il est peu probable qu'elles interviennent simultanément au cours d'une réaction. Il se forme donc une molécule qui a perdu toute symétrie du fait de la substitution unilatérale et l'on peut se demander dans quelle mesure la réactivité de la fonction inattaquée, s'en trouve modifiée. Il s'agit là d'une caractéristique importante puisqu'elle détermine le comportement du composé en question lorsqu'il est utilisé comme monomère dans une polycondensation.

Les bibenzimidazoles II possèdent deux sites très réactifs sur l'hétérocycle:

- l'azote pyridinique particulièrement nucléophile permet des réactions d'alcoylation conduisant à des sels d'ammonium quaternaire. Cela permet d'étudier la possibilité de synthèse de polycondensats, à partir de ce site, pouvant avoir un intérêt pratique comme des polyspiropyranes photochromes.
- le carbone situé en 2, très électrophile, qui provoque une activation de tous les substituants qui lui sont rattachés. Parmi ceux-ci les groupements alcoyles permettent des réactions de condensation du type Knoevenagel. A l'échelle macromoléculaire, on peut espérer obtenir des polymères conjugués,

.../...

avec une délocalisation électronique bien supérieure à celle des polyènes étudiés jusqu'à maintenant.

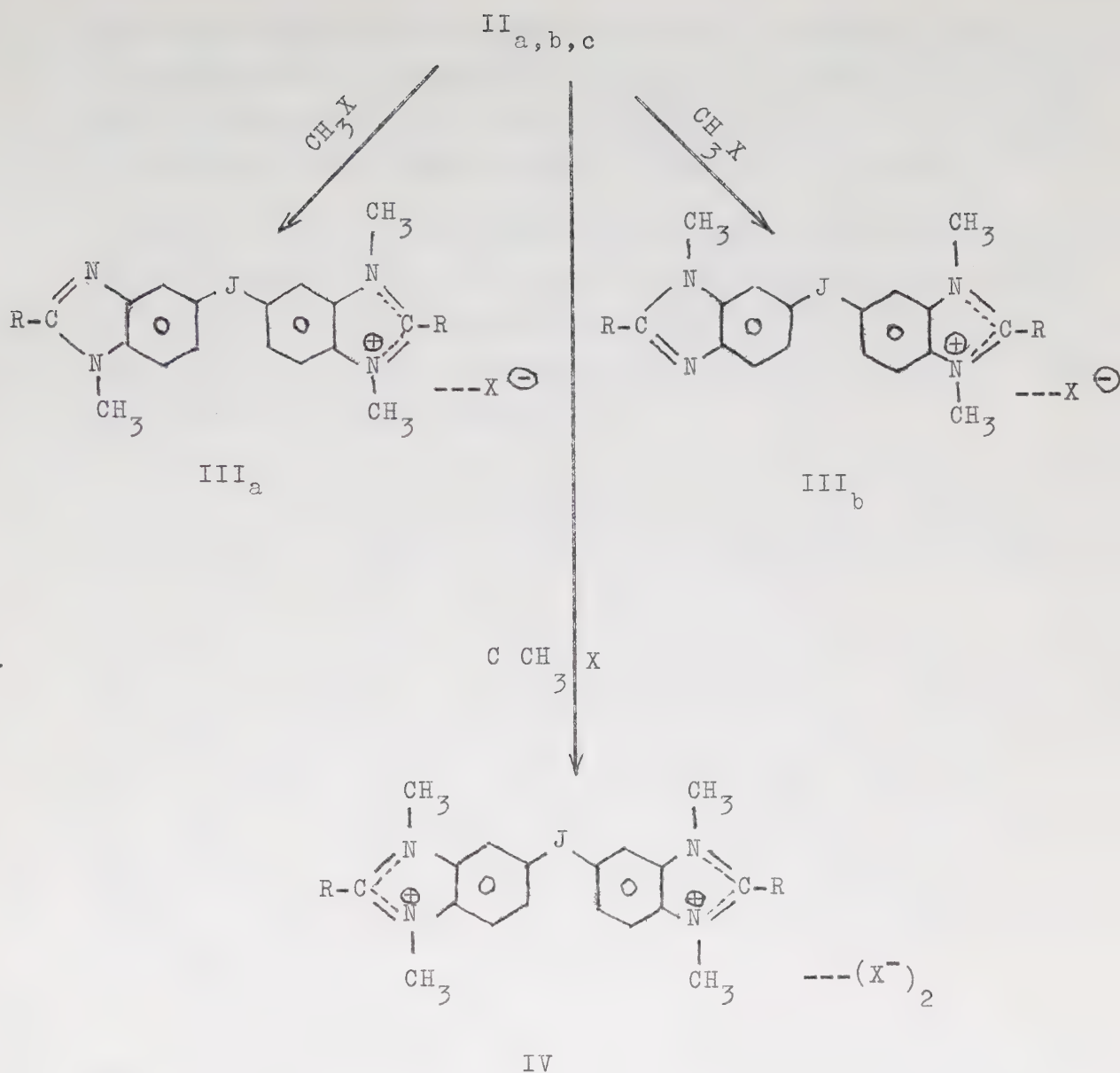
II.1 - RÉACTIVITÉ DE L'AZOTE PYRIDINIQUE . SELS D'AMMONIUM QUATERNAIRES.

Les bases hétérocycliques azotées et en particulier les N-alcoylbenzimidazoles réagissent facilement avec divers agents alcoylants comme le sulfate diméthylque, les iodures et les arylsulfonates d'alcoyle. Dans tous les cas on obtient des sels d'ammonium quaternaires.



Dans le cas des bibenzimidazoles N-N' alcoylés (seuls quaternisables) cette opération amène une simplification de l'isomérisie décrite précédemment. En effet, les trois isomères résultant de la méthylation d'un bibenzimidazole - 5,5' I soumis à l'action ultérieure de la même alcoylation n'ont la possibilité de se transformer qu'en deux isomères monoquaternisés III_a et III_b et un seul dérivé biquaternisé IV. Le résultat serait évidemment bien plus complexe si la deuxième réaction n'était plus une méthylation.

.../...



II.1.1.-Résultats expérimentaux

Les essais de quaternisation ont été effectués avec divers agents alcoylants: iodure de méthyle, sulfate de méthyle et tosylate de méthyle. Les réactions ont été faites à sec ou mieux encore dans un solvant toutes les fois que la réactivité ou la solubilité le permettait. L'opération dans un solvant est préférable car cela permet de contrôler la réaction et d'éviter certains phénomènes parasites comme les réactions d'élimination. Toutefois on n'obtient de bons rendements que

.../...

si le sel précipite au cours ou en fin de réaction. Etant donné la solubilité assez faible des composés de départ II, les solvants utilisables sont les alcools, peu propices à la précipitation du sel, les hydrocarbures nitrés et les cétones.

Dans tous les cas, en partant du mélange d'isomères II_{a,b,c} et quelle que soit la quantité d'agent alcoylant, on obtient directement le sel d'ammonium biquaternaire IV sans qu'il soit possible de limiter la réaction à la seule formation de l'intermédiaire monoquaternaire III.

Un seul cas cependant a conduit à ce résultat par l'action de l'agent méthylant le moins puissant, l'iodure de méthyle sur le composé possédant une liaison simple comme jonction J et en opérant dans l'acétone à 60°.

Dans ces conditions, les sels mono et biquaternaires apparaissent successivement et il est possible de les séparer par cristallisation fractionnée dans l'alcool; on obtient alors une faible quantité du sel monoquaternaire (20%). Dans les autres cas, même en opérant avec des temps de réaction très courts, nous n'avons pas pu mettre en évidence de composés III, caractérisant ainsi la très grande rapidité avec laquelle se produit la deuxième attaque.

Les meilleurs résultats obtenus avec les différentes bases II sont rassemblés dans le tableau 8. Les sels ainsi préparés ont été caractérisés par spectroscopie et par l'analyse élémentaire.

II.1.2. Etude spectroscopique des sels quaternaires

Contrairement aux autres bases hétérocycliques le spectre électronique des sels d'ammonium quaternaires des benzimidazoles ne diffère pas sensiblement de celui de la base de départ. On observe le même résultat lorsque l'on compare le spectre ultraviolet des bibenzimidazoles II à celui des sels biquaternaires IV. On note simplement un très faible déplacement bathochrome des bandes du type p et α et un léger accroissement de l'intensité de la bande β (tableau 9).

.../...

-J-	Agent de méthylation	Solvant	T(°C)	Dérivé obtenu	Rend. ^t	Durée
Liaison simple	CH ₃ I	Acétone	60°	III R=CH ₃ IV R=CH ₃	30% 40%	2h.
Liaison simple	CH ₃ I	Nitrométhane	80°	IV R=CH ₃	70%	3h.
Liaison simple	Tosylate de méthyle	éthanol puis à sec	80° puis 130°	IV R=CH ₃	80%	2h.
Liaison simple	(CH ₃) ₂ SO ₄	Nitrométhane	80°	IV R=CH ₃	25%	1h.
-SO ₂ -	CH ₃ I	en tube scellé	130°	IV R=CH ₃	50%	12h.
-SO ₂ -	Tosylate de méthyle	éthanol puis à sec	80° puis 140°	IV R=CH ₃	80%	2h.
-SO ₂ -	(CH ₃) ₂ SO ₄	à sec	80°	IV R=CH ₃	25%	1h.
-CH ₂ -	CH ₃ I	en tube scellé	130°	IV R=CH ₃	50%	12h.
-CH ₂ -	Tosylate de méthyle	éthanol puis à sec	80° puis 140°	IV R=CH ₃	70%	1h.

-Tableau 8- Réactions de quaternisation des bibenzimidazoles II (mélange d'isomères)

-J-	Composé	Solvant	bande β		bande p		bande α
			λ nm	ϵ	λ nm	ϵ	
Liaison simple	II $R = CH_3$	MeOH	230	53 200	296	18 400	néant
	IV Tosylate	MeOH	228	61 200	296	18 400	
	II $R = CH_3$	MeOH	228	58 000	289	17 200	
	IV Tosylate	MeOH	223	73 600	287 280	17 400 19 200	
-CH ₂ -	II $R = CH_3$	MeOH	215	72 800	252,5	12 400	281 14 000 avec structure vibrationnelle 288,5 14 800

-Tableau 9-Influence de la quaternisation sur le spectre d'absorption U.V.
des bi-(diméthyl-1,2 benzimidazoles) II.

Une autre caractéristique des sels d'imidazolium, que l'on retrouve ici, est la quasi invariance du spectre d'absorption quand on dissout les composés dans des milieux très différents en acidité ou en basicité (en fait c'est la nucléophilie de ce milieu qui est importante). Le tableau 10 et la figure 1 illustrent leur relative inertie. Cette propriété les distingue très nettement des sels d'autres bases hétérocycliques comme les sels de benzothiazolium qui subissent dans le méthanol et à pH élevé une solvolysé indiquant un équilibre entre la forme quaternaire et une forme méthoxylée du type benzothiazoline (11, 12). Cette invariance provient, en partie, de la réactivité électrophile du carbone situé en 2, bien plus faible en série imidazolique que dans celle des hétérocycles voisins.

II.2 -REACTIVITE DU CARBONE 2. DERIVES STYRIQUES.

Le carbone en α de l'azote pyridinique des bases hétérocycliques azotées est caractérisé par une déficience électronique très marquée, encore accentuée si l'azote est à l'état quaternaire.



La principale conséquence d'une telle distribution électronique est une forte activation des substituants portés par ce carbone. Cela se manifeste de deux façons différentes:

1. Le substituant peut exister sous forme d'un anion stable comme Cl^- , ArO^- , R-S^- etc.: il devient alors très labile et il est possible d'effectuer des réactions de substitution nucléophile du type aromatique

.../...

Milieu acide (MeOH sulfurique N/10)	Milieux alcalins: MeOH + MeONa x = nombre de moles MeONa par mole de sel IV		
	x = 1	x = 2	x = 3
λ_1 : 228 ($\epsilon_1 = 64\ 000$)	λ_1 : 228 ($\epsilon_1 = 61\ 000$)	λ_1 : 228 ($\epsilon_1 = 58\ 000$)	λ_1 : 228 ($\epsilon_1 = 61\ 000$)
λ_2 : 296 ($\epsilon_2 = 18\ 400$)	λ_2 : 296 ($\epsilon_2 = 19\ 000$)	λ_2 : 293 ($\epsilon_2 = 19\ 600$)	λ_2 : 295 ($\epsilon_2 = 18\ 000$)

-Tableau 10- Influence du pH sur le spectre U.V. des sels quaternaires des bibenzimidazoles.

λ_1 correspond à la bande β
 λ_2 correspond à la bande p.

Composé IV -J- = liaison simple R = CH₃ X⁻ = tosylate.

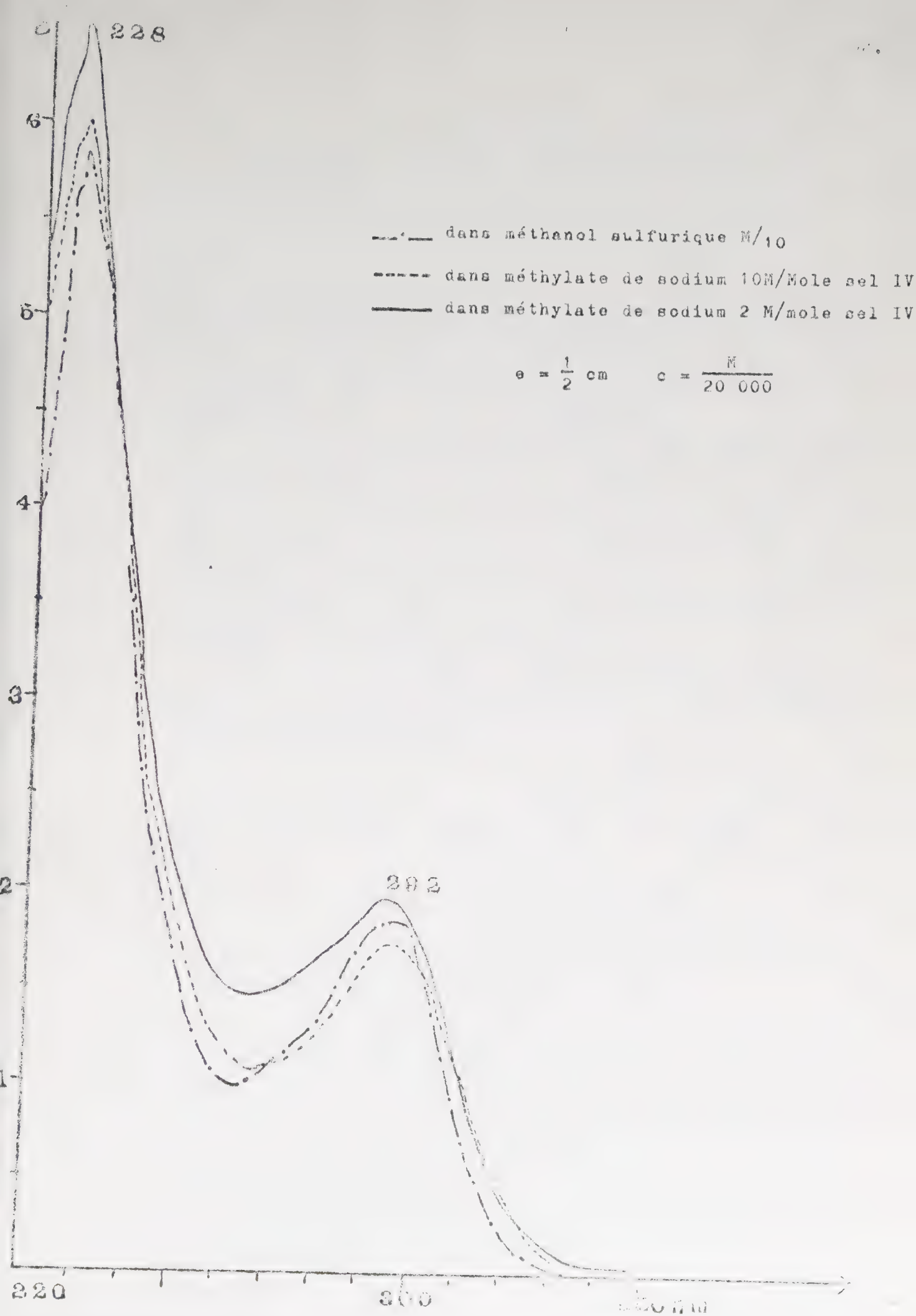


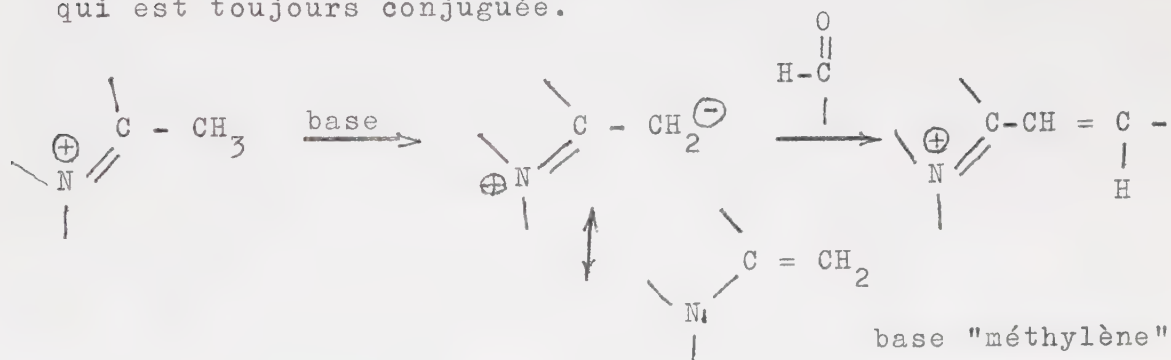
Fig.1- Bistosylate de bi(triméthyl-1,2,3 benzimidazolium)-5,5'



On obtient ainsi des molécules et éventuellement des enchaînements macromoléculaires caractérisés par une forte stabilité thermique. Mais, jusqu'à présent, ces réactions n'ont été étudiées que dans la série benzothiazolique.

2. Le substituant est instable sous forme d'anion, c'est le cas d'un groupement alcoyle par exemple. Sous l'action d'une base, même faible, il cède facilement un proton en donnant naissance à un carbanion stabilisé par résonance. Des condensations, du type Knoevenagel, deviennent alors possibles en mettant en présence ces bases ou ces sels avec des aldéhydes, des cétones ou leurs dérivés.

Les produits obtenus s'appellent dérivés styryliques ou cyanines suivant le réactif de départ et leur structure, qui est toujours conjuguée.

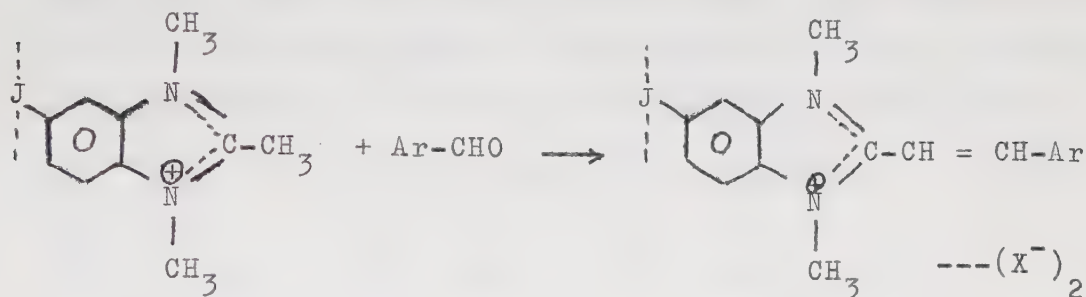


Si la molécule possède deux sites dotés de ce genre de réactivité, une réaction de double condensation peut être envisagée, réaction qui d'ailleurs a été mise en évidence au laboratoire dans le cas des benzobithiazoles ⁽¹¹⁾ ⁽¹³⁾ et des bibenzothiazoles ⁽¹⁴⁾.

Les bases et les sels que nous avons préparés, n'ayant que des groupements alcoyles comme substituants ne peuvent

.../...

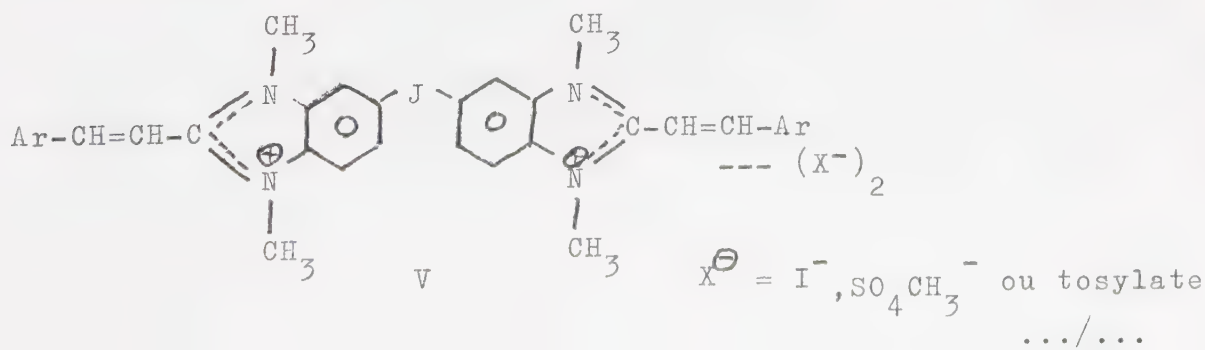
donner lieu qu'au second type de réaction. Toutefois cette application reste bien limitée car la série benzimidazologique présente la réactivité la plus faible comparée à celle des benzothiazoles, benzoxazoles, quinoléines ou même indoléines. Dans ce domaine, seuls les dérivés styryliques sont relativement accessibles par condensation des bases II et principalement des sels IV avec les aldéhydes aromatiques comme le diméthyl aminobenzaldéhyde.



II.2.1. Résultats expérimentaux sur les bibenzimidazoles

Les benzimidazoles étant, comme nous venons de le souligner, les hétérocycles les moins aptes à de telles condensations il était important de voir si la réactivité des bibenzimidazoles était encore bilatérale comparée à celle des bibenzothiazoles et des benzobithiazoles. De plus il était tout aussi important de déceler, en cas de réaction bilatérale quand même très probable, s'il n'existait pas une différence notoire de vitesse de condensation entre le bibenzimidazole de départ et celui ayant réagi par un des côtés seulement. L'absence ou la présence de cette propriété conditionne la possibilité de préparation d'enchaînements macromoléculaires.

Or, en faisant réagir les sels IV avec des aldéhydes aromatiques en milieu éthanolique on obtient toujours les dérivés bistyryliques de formule générale V.



On peut toutefois remarquer dès les premiers instants de la réaction la formation d'un dérivé monostyrylique décelable par chromatographie mais pratiquement impossible à isoler pur. Ce dérivé monosubstitué réagit ensuite rapidement par la fonction qui demeure libre quelle que soit la jonction J en donnant le composé définitif V.

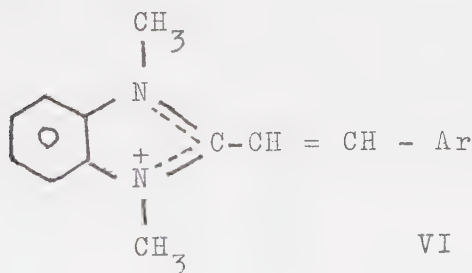
La condensation peut être catalysée par la présence de faible quantité d'une base comme la pipéridine; On obtient alors un meilleur rendement, mais l'introduction d'un tel catalyseur provoque souvent la formation d'impuretés indésirables (¹⁵).

Pour des raisons de solubilité on utilise de préférence les tosylates.

Cette double condensation est également possible à partir de la base II, mais exige alors des conditions plus difficiles comme celles d'opérer dans l'anhydride acétique bouillant.

II.2.2. Etude spectroscopique

Ces nouveaux colorants présentent un spectre électronique dans le visible caractéristique de la délocalisation électronique dans les chaînes polyméthiniques. Nous les avons comparés aux composés analogues VI ne possédant qu'une seule de ces chaînes à forte résonance.



L'examen du tableau 11 montre que l'accumulation de deux chromophores styryliques sur une même molécule dans cette série particulière, se traduit par un déplacement bathochrome du

.../...

Aldéhyde utilisé	Dérivé VI		Dérivé V		$\Delta\lambda$ nm	-J-
	λ nm	ϵ	λ nm	ϵ		
Benzaldéhyde			350	49 700		liaison simple
p.Chlorobenzaldéhyde			348	47 700		
p.Methoxybenzaldéhyde	325	9 700	372	27 200	47	
p.Diméthylamino- benzaldéhyde	401	17 200	445	34 700	44	
- idem-	"	"	415		14	-CH ₂ -
- idem-	"	"	452		51	-SO ₂ -

-Tableau 11- Position du maximum d'absorption des composés bistyryliques V comparés au dérivé monostyrylique VI.

Solvant = méthanol
X- = tosylate
 λ : en nm
 ϵ : molaire

maximum d'absorption. L'amplitude de ce déplacement varie avec la nature de la jonction, mais ne semble pas dépendre de l'aldéhyde utilisé et permet donc d'apprécier l'intensité de l'interaction entre les deux chaînes. En effet, mis à part cet écart, l'allure spectrale (1 seul maximum) est la même pour les dérivés V que pour le dérivé VI de référence; les constantes d'extinction cependant sont multipliées par deux.

On peut donc en déduire que l'interaction électronique qui s'exerce entre les deux chromophores est relativement faible et manifestement moindre, même dans le cas où -J- est une liaison simple, que celle qui existe dans le cas de composés du même type dérivés du diméthyl-2,6 benzothiazole-1,2,5,4 étudiés au laboratoire et pour lesquels des déplacements bathochromes de 80 nm ont parfois été observés (¹³). Toutefois, pour une jonction -J- donnée, les déplacements caractéristiques des dérivés styryliques V sont très voisins de ceux que A. BOUANANE constate en opérant avec des composés analogues dérivés des bibenzothiazoles-6,6' (travaux en cours au laboratoire et non publiés encore).

Ce résultat indique que l'intensité de l'effet bathochrome est bien une mesure intrinsèque:

- soit du pouvoir de l'articulation -J- à transmettre les effets conjugatifs,
- soit de son effet mésomère,
- soit, selon le cas, de la somme des deux effets.



C H A P I T R E I I I

CONCLUSION : INFLUENCE D'UNE PARTIE DE LA MOLECULE SUR L'AUTRE DANS LES BIBENZIMIDAZOLES - 5,5'.

Les différentes études précédentes conduisent aux conclusions suivantes:

- 1 - D'après les résultats des tests de réactivité chimique sur deux couples de sites très différents de la molécule, les bibenzimidazoles sont biréactifs et chacun des hétérocycles n'apparaît pas trop perturbé par la présence de son homologue ayant ou n'ayant pas subi d'attaque chimique. Ainsi que le prouve la présence de dérivés "mono" isolés ou détectés dans certains cas, une réaction sur ces composés se fait en deux étapes successives et chacune des positions réactives paraît réagir pratiquement d'une manière indépendante de l'autre. Cela signifie surtout qu'il n'y a pas apparemment une forte diminution de la vitesse de réaction lorsque l'un des côtés a déjà réagi.

Il est donc logique d'en déduire que l'interaction électronique pure entre les deux systèmes aromatiques doit être très faible, indépendamment de l'effet mésomère de la jonction qui peut agir sur les deux côtés d'une manière accélératrice ou inhibitrice. Elle est bien inférieure en tous cas

.../...

à ce qu'elle est lorsque les deux groupements fonctionnels sont sur un même noyau aromatique, comme dans les benzobithiazoles. Pour ces composés il est possible de déceler une différence de réactivité interne très nette, en particulier lors des réactions de quaternisation.

Dans le cas des bibenzimidazoles au contraire, et surtout si la jonction est différente d'une liaison simple, on note une facilité assez curieuse de double alcoylation.

Le fait, que même en opérant avec une faible quantité d'agent alcoylant, on aboutisse toujours au double sel quaternaire, nous incite à penser qu'il s'agit d'une accélération catalytique de la réaction. Un effet de conjugaison entre les deux cycles provoque en général une désactivation assez forte de l'un des cycles lorsque l'autre azote est à l'état ammonium, cette influence d'ailleurs l'emportant sur tous les autres effets. Dans notre cas, l'effet de conjugaison étant nul ou faible, d'autres facteurs peuvent apparaître et le contrebalancer.

Nous pensons notamment à un effet de champ externe (s'établissant à travers l'espace ou par le solvant et non les liaisons: "Field effect") de la charge + favorisant la sortie de l'anion ou la formation de l'état de transition. Cette interaction est facilitée par la structure de ces molécules, relativement flexibles et déformables, comparées à celles des benzobithiazoles.

L'influence accélératrice n'est pas décelable dans les réactions de condensation qui sont d'un mécanisme très différent. Dans ce cas, chaque côté réagit avec une vitesse peu différente de celle qui existerait s'il était seul à réagir.

Tous ces résultats sont très favorables à l'utilisation de telles structures dans des réactions conduisant à des macromolécules dans le domaine, soit des thermoplastes, soit des molécules polyconjuguées ou des polyspiropyranes.

.../...

2 - Les résultats de spectroscopie, notamment ceux de spectroscopie électronique, conduisent à des conclusions bien plus nuancées. On observe un effet bathochrome variable avec la nature de $-J-$, lorsque l'on compare les bibenzimidazoles aux benzimidazoles simples. Cet effet est encore plus net et mis en relief par suite de la simplification du nombre de transitions électroniques possibles pour les composés bistyryliques comparés aux dérivés n'ayant qu'une seule chaîne polyméthinique.

Dans ce cas, l'interaction entre les deux chromophores, si elle existe, est le reflet de l'interaction entre les motifs benzimidazoles indépendamment de l'effet mésomère dû au lien divalent $-J-$, agissant sur les deux côtés et relativement insensible à la substitution.

Le problème est de séparer ces deux effets dans l'observation spectroscopique car l'effet mésomère de la jonction n'amène pas à lui seul de changement dans les propriétés de la molécule initiale (qui aurait le même substituant) contrairement à l'effet de conjugaison. On peut avancer par exemple que l'une ou l'autre de ces influences est très faible dans le cas de la jonction $-J- = -CH_2-$, tandis que pour la liaison simple seule la conjugaison simple subsiste. Par contre pour l'articulation $-J- = -SO_2-$ les deux effets sont certainement présents, ainsi que pourrait le démontrer la spectroscopie d'une molécule modèle telle que VI possédant en 6 un substituant CH_3-SO_2- ou $Ph-SO_2-$ ou mieux encore si l'on pouvait isoler le colorant monostyrylique dérivé d'un sel IV. Nous n'avons pas réalisé cette synthèse à cause de sa difficulté et aussi de l'intérêt relatif que cela présente en série benzimidazologique. La synthèse de produits similaires fut réalisée au laboratoire par A. BOUANANE en série benzothiazologique. Il a remarqué que l'effet mésomère intervenait pour moitié environ, dans le déplacement bathochrome de l'articulation SO_2 .

.../...

Cependant, bien que la spectroscopie permette de cette manière la distinction et le classement de l'intensité des deux activités électroniques de la jonction -J-, nous avons vu précédemment que la résultante n'avait qu'un effet très faible sur les propriétés chimiques de la molécule; résultats très différents de ceux obtenus en série benzobithiazolique.

Par contre, ces interactions même faibles peuvent être importantes dans les propriétés de la molécule ou macromolécule finales.

Pour : -J- = -CH₂-

Chaque motif benzimidazole est pratiquement isolé électroniquement et a les mêmes propriétés que le benzimidazole.

Pour : -J- = -SO₂-

Comparé à un benzimidazole substitué par ce groupement, il y aura déjà une différence, bien plus accentuée encore lorsque -J- = liaison simple.

-J- = liaison simple

La délocalisation électronique peut cette fois s'étendre sur plusieurs motifs. Certains électrons ont donc une énergie différente et un parcours moyen plus élevé. Les propriétés de la molécule ou des polymères peuvent donc, dans ce cas, être notablement altérées:

- changement du pouvoir sensibilisateur pour un colorant polyméthinique,
- sensibilité aux rayonnements accrue ou diminuée,
- effet photochrome différent.

propriétés nouvelles ajoutées aux variations des propriétés physiques provoquées par les différentes jonctions.

En résumé l'étude chimique permet de prévoir que des monomères bibenzimidazoliques sont utilisables en réaction de polycondensation ou de polyaddition. Les résultats spectroscopiques donnent à penser que certaines jonctions, comme la liaison simple, peuvent faire apparaître chez les polymères ainsi préparés, des propriétés particulières.

D E U X I E M E P A R T I E

MOLECULES BIFONCTIONNELLES AVEC DEUX GROUPES REACTIFS
DIFFERENTS : LES BENZIMIDAZOLYLTHIOLS.

MISE AU POINT ET INTRODUCTION

Depuis une dizaine d'années quelques équipes de chercheurs se sont fixées comme objectif de prouver l'existence de ce qu'ils appellent "un pont" (cf. BENDER) entre les réactions organiques classiques et les processus chimiques biologiques, en particulier les réactions enzymatiques. Ce domaine de recouvrement, qu'il est nécessaire d'explorer pour expliquer en partie le mode d'action des composés naturels simples ou macromoléculaires est la catalyse fonctionnelle homogène. Une des réactions les plus courantes subissant cette influence est l'hydrolyse des fonctions amides et esters qui présente une importance particulière dans le métabolisme des êtres vivants.

Dès le début de ces recherches, certains laboratoires comme ceux de BENDER et coll. ou BRUCE et coll. ont montré que des fonctions ou des groupes fonctionnels particuliers, fortement nucléophiles avaient la propriété d'accélérer l'hydrolyse de certains esters, par un mécanisme de catalyse nucléophile. Cette action se produit déjà à des pH voisins de la neutralité, ce qui est une condition indispensable, car dans les milieux fortement basiques où l'ion hydroxyle OH^- est un des meilleurs catalyseurs, en tous cas le moins onéreux, il se produit des réactions indésirables comme des dégradations ou racémisations.

Le groupement le plus étudié est certainement le noyau imidazole (présent dans l'histidine) (^{16,17,18,19}), puis à un degré

.../...

moindre les fonctions carboxyliques, alcools, amines et très rarement la fonction thiol (présente dans la cystéine)⁽²⁰⁾.

Toutefois le pouvoir catalytique de ces composés est toujours faible comparé à celui des enzymes contenant le même motif et la cinétique enregistrée est apparemment plus simple que celle des produits naturels. On en déduit que l'activité des enzymes s'exerce par des mécanismes plus compliqués dans lesquels l'imidazole ne joue pas obligatoirement le rôle de nucléophile.

Or, la plupart des biochimistes admettent actuellement qu'une enzyme peut être caractérisée par la présence dans l'enchaînement peptidique d'un ou plusieurs "sites actifs". Ce sont des groupements atomiques localisés possédant des fonctions diverses conduites à se mettre à proximité les unes des autres (entropie de rapprochement faible). La composition et même la localisation de ces sites peut varier selon la nature de la réaction chimique à réaliser. On observe également que lorsque l'une des fonctions du site supposé est bloquée, très souvent l'activité de l'enzyme est inhibée.

Cette propriété étant admise, il est possible d'interpréter le pouvoir catalytique (lors d'une hydrolyse par ex.) beaucoup plus élevé de ces composés au moyen de deux processus complémentaires.

1. La formation d'une liaison entre l'enzyme et le substrat

par l'intermédiaire de liaisons hydrogène et hydrophobes. Cette interaction, très forte surtout si le substrat est lui-même macromoléculaire, explique le caractère stéréosélectif et stéréospécifique des réactions enzymatiques. Elle est également responsable, mais en partie seulement, de l'effet accélérateur car elle contribue à ^{ne} faire qu'une molécule de l'enzyme et du substrat, favorisant ainsi entropiquement le choc moléculaire. En réalité, ce n'est alors qu'un cas particulier d'effet anchimérique dont plusieurs exemples sont déjà connus en chimie organique.

.../...

2. L'action concertée des diverses fonctions mises en présence dans le site réactionnel et cela à proximité de la liaison à attaquer.

Les mécanismes mis en jeu sont de nature chimique, mais d'un type nouveau, en faisant intervenir le caractère acide, basique ou nucléophile des différents centres. Suivant les auteurs, on les appelle différemment: mécanisme ou effet coopératif, catalyse multi- ou plurifonctionnelle, effet synergique, etc...

Ces constatations et l'existence d'une faible probabilité de collisions plurimoléculaires (c'est-à-dire lorsque le nombre de molécules est supérieur à 2) ont conduit à réaliser l'association des fonctions supposées actives des enzymes dans des composés nouveaux, synthétiques et d'en étudier l'action sur des réactions d'hydrolyse. Afin de reproduire les sites réactifs, la première idée fut d'introduire ces fonctions sur des macromolécules, en général flexibles et capables de prendre des conformations très diverses.

Ces essais ont été réalisés de deux façons différentes:

1°/ En créant des enchaînements peptidiques contenant de l'histidine, de la sérine ou de la cystéine. Les composés ainsi préparés vont du dipeptide (²²) à quelques polypeptides (^{23,24}). Beaucoup de ces tentatives ont été vouées à l'échec. Cependant certains résultats, peu nombreux, sont très encourageants.

2°/ En partant de polymères classiques, en général vinyliques, sur lesquels on greffe diverses fonctions. Le plus souvent ce sont des polyacrylamides avec des groupes imidazole, carboxyliques ou hydroxyle (^{25,26}).

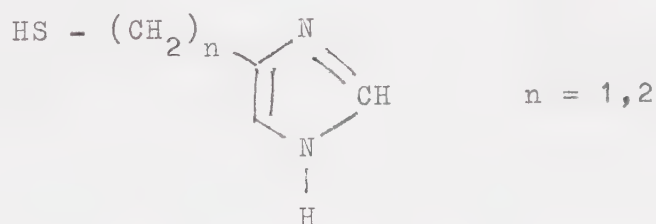
Là encore, l'effet catalytique obtenu semble moyen, dans la mesure où on peut le comparer aux autres résultats car ces auteurs utilisent des substrats très particuliers. Cependant certaines expériences sont très intéressantes, notamment les plus récentes, car elles ont pu recréer une interaction enzyme-substrat d'intensité variable avec le caractère hydrophobe de

l'ester. De plus, dans beaucoup de cas, la catalyse, même faible, suit une cinétique du type enzymatique (cinétique de MICHAELIS-MENTEN).

Bien que la formation du site actif d'une enzyme semble provenir, du moins en partie, de sa conformation à l'approche du substrat, il nous a semblé utile d'essayer de reproduire la catalyse multifonctionnelle sur de petites molécules, dont les possibilités de conformation sont plus faciles à prévoir et à mettre en évidence. Il ne s'agit pas dans ces cas de vouloir atteindre les valeurs des activités enzymatiques, mais d'observer s'il y a une augmentation très nette du pouvoir catalytique lorsque l'on met certaines fonctions ensemble en présence d'un substrat. Cela permet:

- de choisir les fonctions idéales pour la préparation d'un éventuel polymère modèle.
- et surtout d'étudier, d'une manière plus commode que sur un polymère, comment de petites variations des propriétés de ces fonctions (pK_a par ex.) modifient leur aptitude à coopérer.

Dans cet ordre d'idée, SCHNEIDER^(27,28) assez récemment, a décrit les deux mercaptoimidazoles suivants:



D'après les valeurs des constantes de vitesse, ces composés présentent apparemment une forte activité catalytique (sur l'hydrolyse de l'acétate de p.nitrophényle) et caractéristique d'une catalyse coopérative. Cependant, il est difficile d'établir une comparaison valable avec d'autres résultats, l'auteur n'ayant pas publié le détail de ses calculs.

.../...

Toutefois, le choix de ces deux groupements fonctionnels nous a paru très judicieux pour plusieurs raisons:

- d'une part la fonction thiol(en fait thiolate) a un très fort pouvoir nucléophile tout en étant en même temps un acide assez fort. Cependant jusqu'à présent cette fonction n'a été que fort peu étudiée.
- d'autre part dans les sites actifs des enzymes, notamment des trypsines, on note souvent la proximité d'un motif histidine et d'une unité cystine. Cette dernière est apparemment sous la forme d'un pont disulfure, mais on sait qu'il est très facile de passer reversiblement à la forme thiol par un système redox faible. D'autres comme la ficine et la papaïne contiennent des fonctions sulfhydryles à l'état libre.

Mais comme finalement il n'est pas indispensable dans de tels essais d'atteindre des constantes catalytiques très élevées mais seulement de déterminer les facteurs favorables à une catalyse coopérative, nous avons préféré construire des monomères modèles de la façon suivante:

- la synthèse étant plus facile nous avons choisi un motif benzimidazole au lieu d'un cycle imidazole.
- en plaçant une chaîne thiol aliphatique entre les deux azotes imidazoliques, ce qui maintient la symétrie de la molécule compte tenu de la tautomérie. Cela permet en plus d'étudier l'influence de celle-ci sur le pouvoir catalytique éventuel.
- sur de tels modèles il est très facile de modifier la molécule, en substituant le noyau aromatique par exemple, afin de faire varier progressivement les caractéristiques des fonctions en présence.

Ces nouveaux composés peuvent s'appeler (benzimidazolyl-2) alcoylthiols ou mercapto alcoyl-2 benzimidazoles ou en abrégant benzimidazolylthiols ou encore mercaptobenzimidazoles.

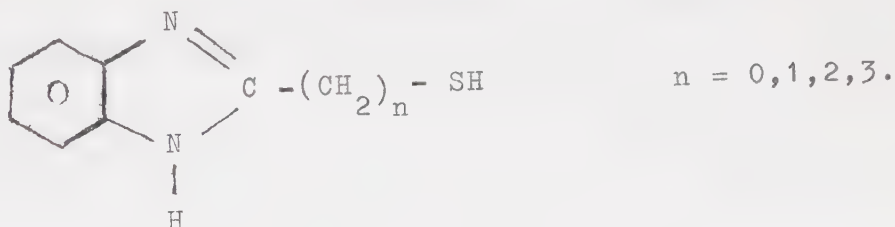
CHAPITRE I

PREPARATION ET CARACTERISATION DES BENZIMIDAZOLYLTHIOLS.

I.1. LES DIFFERENTS COMPOSES PREPARES

Les benzimidazolythiols étudiés sont formés d'un noyau benzimidazole fixé par le carbone 2 à l'extrémité d'un mercaptan aliphatique.

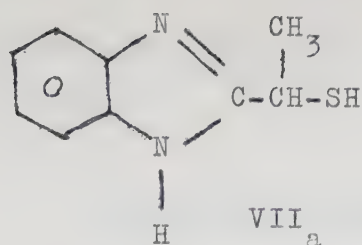
Ils sont représentés par la formule générale VII.



(benzimidazolyl-2)_n-alcoylthiol ou mercapto alcoyl-2
benzimidazole.

Pour étudier le mécanisme des réactions particulières provoquées par certains de ces composés, nous avons également fait la synthèse des molécules suivantes, de même structure principale que VII, mais légèrement modifiée.

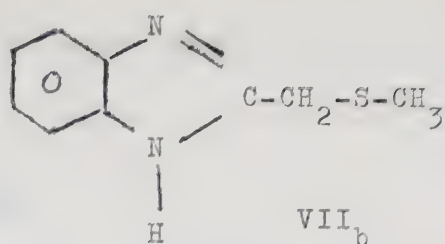
.../...



(benzimidazolyl-2)-1 éthylthiol

ou

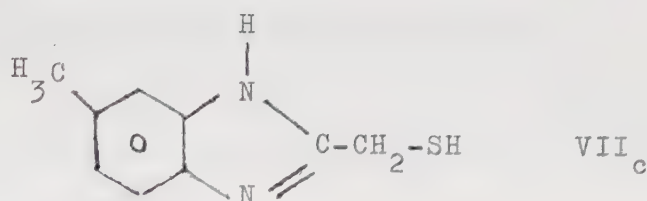
(mercapto-1 éthyl)-2 benzimi-
dazole.



(benzimidazolyl-2)éthyl

ou

méthylsulfure
méthyl mercaptométhyl-2
benzimidazole.



(méthyl-5 benzimidazolyl-2)méthylthiol

ou

mercaptométhyl-2 méthyl-5 benzimidazole.

Ces nouveaux composés ont été préparés à l'aide de la méthode de PHILLIPS⁽⁵⁾ en cyclisant l'o.phénylènediamine par un acide thiol. La seule modification apportée est d'opérer sous courant d'azote pour éviter une éventuelle oxydation de la fonction thiol. La synthèse du mercapto-2 benzimidazole (n=0) est un peu différente, mais ce produit est largement commercialisé ainsi que le diamino-3,4 toluène, point de départ du dérivé VII c.

Certains des acides thiols utilisés doivent être préalablement synthétisés car on ne trouve dans le commerce que l'acide mercaptoacétique (nécessaire pour VII n = 1) et les acides mercapto-2 et -3 propionique (utilisés respectivement pour VII_a et VII n = 2). L'acide mercaptobutyrique (VII n = 3) est obtenu par action de la thiourée sur la γ.butyrolactone, en présence d'acide bromhydrique ⁽²⁹⁾.

L'acide méthylmercaptoacétique utilisé pour le composé VII_b est préparé par méthylation de l'acide thioglycolique à l'aide du sulfate de méthyle en milieu basique. L'introduction du

.../...

groupement méthyle a été contrôlée par résonance magnétique nucléaire.

I.2. CARACTERISATION DES COMPOSES

Il est nécessaire de contrôler la présence, dans les composés obtenus des deux fonctions que l'on désirait introduire:

- le noyau benzimidazole est en général très reconnaissable,
- la fonction thiol est, par contre souvent difficile à mettre en évidence.

I.2.1. Etude par spectroscopie infra-rouge.

Comme dans la première partie, il est possible d'utiliser les bandes caractéristiques du noyau benzimidazole pour vérifier sa présence dans le produit:

- celles dont les maximums d'absorption sont situés à 1620, 1600 et 1500 cm^{-1} .
- celle dont la fréquence proche de 1550 cm^{-1} est due à la substitution en 2.
- la forte bande γ_{CH} du noyau benzénique substitué en 1-2 ou 1,2,4.

Le tableau XII rassemble les valeurs des fréquences de ces différentes absorptions.

Par contre la vibration ν_{SH} située théoriquement vers 2550 cm^{-1} et propre à la fonction thiol a une intensité trop faible pour que sa présence soit vraiment concluante. Il a donc été nécessaire de caractériser ce groupement par d'autres méthodes afin de prouver en particulier qu'aucune oxydation avec transformation en disulfure ne se soit produite.

I.2.2. Etude en résonance magnétique nucléaire.

Les mercaptobenzimidazoles sont relativement peu solubles dans les solvants faiblement polaires et d'autre part ils présentent des possibilités très fortes d'échange chimique dans les solvants protiques. Les seuls milieux convenables pour l'étude en résonance magnétique nucléaire sont les solvants

.../...

Composé	ν_{SH} en cm^{-1}	Vibration du cycle IM $cm^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$	$\nu_{C=N}$ $cm^{-1} + 5 \text{ cm}^{-1}$	ν_{CH} $cm^{-1} \pm 5 \text{ cm}^{-1}$
BIM		1620f 1605f	1500f	740F
BIM-CH ₂ -SH VII n = 1	2560ff	1620m 1590m 1540m	1490m	745F
BIM-(CH ₂) ₂ -SH VII n = 2	2550ff	1630m 1595f 1550F	1490m	740-750F
BIM-(CH ₂) ₃ -SH VII n = 3	2550m	1620m 1590m 1540F	1480m	745F
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ BIM-CH-SH \\ VII_a \end{array}$	2550f	1625m 1595m 1540F	1490F	750F
$\begin{array}{c} BIM-CH_2-S-CH_3 \\ VII_b \end{array}$		1620f 1595F 1540m	1475F	750F
BIM(méthyl-5)-CH ₂ -SH VII c		1640m 1595m 1550m	1495m	805F-855m

BIM = Benzimidazole

ff = très faible,

f = faible,

m = moyenne,

F = forte.

Tableau XII - Principaux maximums d'absorption I.R.
des benzimidazolylthiols.

aprotiques polaires et parmi ceux-ci:

- la pyridine où l'on n'obtient que difficilement les concentrations nécessaires pour cette technique spectroscopique. La pyridine a en plus l'inconvénient de masquer, par suite de son absorption propre, la partie aromatique. Ceci n'est pas très grave car la partie benzimidazole a été caractérisée précédemment au moyen de l'infra-rouge.
- l'hexadeutériodiméthylsulfoxyde, meilleur solvant, mais qui peut masquer certains multiplets suivant sa teneur en diméthylsulfoxyde. Par contre, il permet de bien mettre en évidence le noyau aromatique et la fonction NH.

En ce qui concerne la chaîne aliphatique, il est très facile de démontrer la présence de chaque CH , CH_2 ou CH_3 en opérant avec les solutions pyridiniques et un peu moins bien en utilisant le second solvant. Par contre le groupe thiol est plus difficile à caractériser car la position de son pic d'absorption varie fortement avec le composé étudié. De plus, dans certains composés, il se trouve placé assez loin du carbone d'attache très électronégatif et est donc peu "acide" dans le sens R.M.N. Dans ce cas, il ne présente pas d'échange chimique si les produits sont purs et reste couplé aux CH_2 ou CH voisins. Le spectre R.M.N. de ce proton est alors un multiplet d'intensité assez faible, plus ou moins recouvert par les multiplets des groupes alcoyles. On ne peut le détecter que par un examen très attentif du spectre et une intégration très soignée.

Dans les cas (VII $n=3$ et $n=1$) où ce couplage disparaît, sans doute à cause de l'échange chimique, on observe que ce dernier ne se produit apparemment qu'entre fonctions thiols. En effet, on aurait pu s'attendre à un échange généralisé entre groupes N-H et S-H facilité par des liaisons hydrogène. Il faut remarquer cependant que le proton N-H apparaît toujours sous la forme d'un pic très large, indice d'un couplage fort avec l'atome d'azote et donc d'un échange lent.

.../...

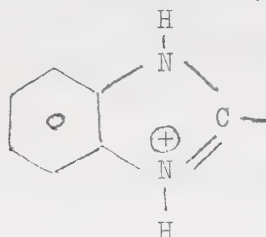
Cela paraît quand même étonnant si on considère les liaisons hydrogène très fortes qui ont été souvent mises en évidence entre les cycles imidazole, à moins que les solvants aprotiques utilisés soient suffisamment basiques pour le briser.

Les valeurs approximatives des déplacements chimiques (par rapport au T.M.S.) des différents groupements de protons équivalents sont rassemblées dans le tableau XIII.

I.2.3. Etude potentiométrique : mesure des pK_a .

La détermination des pK_a est nécessaire pour les mesures quantitatives des effets catalytiques de ces composés. Elle constitue, en outre, une preuve supplémentaire de l'existence simultanée du groupe imidazole et de la fonction thiol.

On mesure par titration à l'aide de la potasse les constantes d'acidité de l'acide -SH, et du cation benzimidazolium



Les pK_a de ces deux groupements sont nettement différents et on observe, de ce fait, les deux vagues caractéristiques des deux acides, celle correspondant à la fonction thiol n'étant pas toujours très accentuée (fig.2). Cependant, la détermination précise des pK_a a été faite en appliquant la relation simple $pK_a = pH + \log \left[\frac{AH}{A^-} \right]$ à un ensemble de points le long de la courbe de titration. Celle-ci est tracée à partir d'une solution du chlorhydrate (isolé ou produit in situ) du benzimidazole que l'on neutralise progressivement par une solution d'hydroxyde de potassium. Pour des raisons de solubilité et pour se placer dans les mêmes conditions que les études catalytiques nous avons effectué ces mesures dans un mélange eau-alcool 95% (10%) à des dilutions telles (10^{-3} mole l^{-1}) que l'on peut prendre les coefficients d'activité égaux à l'unité.

δ ppm	Solvant	Proton SH	Proton NH	Protons aliphatiques	Noyau aromatique
VII n=3 $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \\ 1 \text{ CH}_2 \\ \\ 2 \text{ CH}_2 \\ \\ 3 \text{ CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	Pyridine	1,8-1,9 m		CH ₂ 1 $\approx$ 2,6 t CH ₂ 3 $\approx$ 2,2 m CH ₂ 2 $\approx$ 1,8-1,9m	
	DMSO hexadeuté- rié	2- 2,1 m	9 s	CH ₂ 1 $\approx$ 3,5 t CH ₂ 3 cachée par DMSO. CH ₂ 2 $\approx$ 2,1	7-7,9
VII n=2 $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	Pyridine	2,8 s		2,5 - 3 m	
	DMSO	3,3 s	9,6	3 - 3,3 m	6,9-7,6
VII n=1 $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	Pyridine	4,44 s très faible	Indétec- table (peut-être	4,2 s	
	DMSO	4,22 s très faible	deutéria- tion)	3,98 s	7,2-7,6
VII _a $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	Pyridine	1,55 d		-CH- 3,75 m CH ₃ 1,5 d	
	DMSO	1,92 d	8,4	-CH- 4,4 m CH ₃ 1,9 d	
VII _b $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	DMSO		Idem VII n=1	CH ₃ 2,1 s CH ₂ 4 s	7,15-7,8
VII _d méthyl-5 $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	Pyridine	4,35 s		CH ₂ 4,14 s CH ₃ 2,4	
	DMSO	4,33 s très faible	Indétec- table	CH ₂ 3,96 s CH ₃ 2,07 s	

-Tableau XIII - Caractéristiques d'absorption RMN des mercaptobenzimidazoles.

t = triplet, m = multiplet, d = doublet, s = singulet.

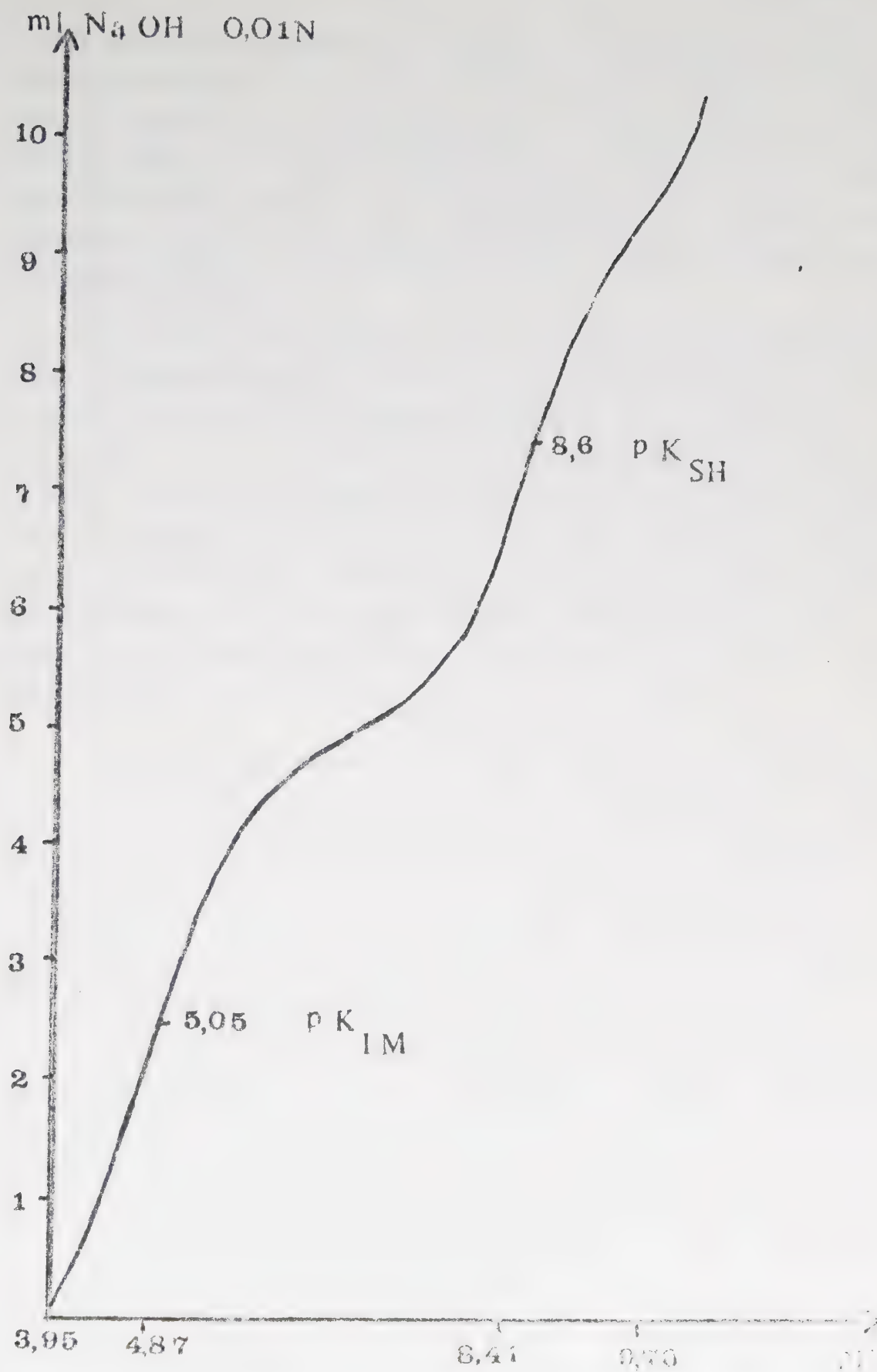


Fig. 2 - Détermination potentiométrique des pK_{IM} , pK_{SH}
du $BIM-CH_2-SH$.

Le tableau XIV rassemble les résultats obtenus pour les mercaptobenzimidazoles et indique en même temps les points de fusion et solvant de recristallisation de ces composés. L'erreur sur les calculs de pK_a ne porte que sur la 2ème décimale. Nous avons également effectué ces déterminations pour quelques benzimidazoles simples : les valeurs obtenues seront indiquées dans le chapitre suivant.

L'examen des résultats fait ressortir certaines anomalies. La plus frappante est celle qui apparaît lorsque l'on compare l'acidité de la fonction -SH dans les composés VII $n = 2$ et $n = 3$. La valeur du pK_a est du même ordre de grandeur et même un peu plus faible pour le dernier composé dont pourtant la liaison -S-H est bien plus éloignée de l'effet inductif de l'hétérocycle. Cette situation ne correspond également pas à l'étude faite par spectroscopie R.M.N. qui montre une augmentation régulière du déplacement chimique du proton depuis VII $n = 3$ jusqu'à VII $n = 1$.

Cependant la force d'un acide est définie par un équilibre et ne dépend pas seulement de la polarisation d'une liaison. Dans ce cas on pense immédiatement à faire intervenir la stabilité de l'anion $-S^{\ominus}$ qui peut être variable suivant les conditions de solvatation, les pK_a étant mesurés dans l'eau. Cependant on ne voit pas très bien pourquoi VII $n = 3$ donnerait un anion plus solvaté que celui de VII $n = 2$.

Inversement une augmentation de la stabilité de la forme -SH provoque une perte de mobilité du proton. Cela pourrait être une explication si on admet l'existence d'une interaction intramoléculaire ou externe s'exerçant sur le groupe thiol du composé VII $n = 2$. En effet, nous avons déjà remarqué la présence d'un échange chimique pour ce produit, indiquant une liaison -S-H assez faible, mais un gain d'énergie par délocalisation protonique. Ce raisonnement est également applicable au composé VII $n = 1$, mais il paraît tout de même assez remarquable qu'une telle interaction, obligatoirement par liaison hydrogène, ne soit pas détruite par l'eau.

.../...

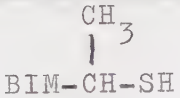
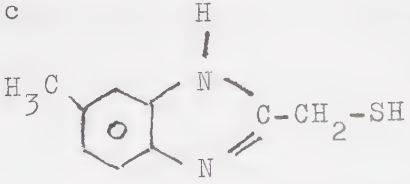
Benzimidazolylthiol	Point de Fusion °C (solv ^t . cristall.)	pK _{Im}	pK _{SH}
VII BIM - SH n = 0		4,28	9,12
VII BIM-CH ₂ -SH n = 1	165° (éther)	5,05	8,6
VII BIM-(CH ₂) ₂ -SH n = 2	207° (alcool 50%)	5,20	9,1
VII BIM-(CH ₂) ₃ -SH n = 3	170° (alcool absolu)	5,66	9
VII _a  BIM-CH-SH	250° (alcool 50%)	4,61	9,1
VII _b BIM-CH ₂ -SCH ₃	165° (éther)	5,00	
VII _c 	126° (hexane)	5,20	8,50

Tableau XIV - Constantes de dissociation des benzimidazolylthiols.

BIM = Benzimidazole .

Une autre anomalie est la valeur du pK_a du composé VII_a nettement plus élevée que celle du benzimidazole VII n = 1 dont il ne diffère que par une substitution latérale. L'influence du groupe méthyle, bien qu'explicable par son effet inductif et son effet stérique nous semble cependant très forte.

I.2.4. Caractérisation chimique.

Afin de confirmer par une autre méthode les résultats des contrôles physiques, nous avons recherché une réaction chimique propre à la fonction thiol. Plusieurs sont décrites dans la littérature comme particulièrement caractéristiques, par exemple la précipitation sous forme de sel cuivreux, de sel d'argent ou de plomb. Cependant la présence du noyau imidazole aux propriétés complexantes perturbe ces réactions qui ne sont plus valables et varient d'un composé à l'autre. Finalement, nous avons retenu comme critère une propriété décrite par FEIGL (30) et qui se retrouve dans tous nos composés.

Il s'agit de la décomposition oxydoréductrice de l'ion azide en présence d'iode qui n'a lieu instantanément que si elle est catalysée par une fonction thiol (et par quelques autres fonctions inexistantes dans nos composés). Elle se formule de la manière suivante:



L'addition d'un peu de benzimidazolylthiol à une solution de $\text{N}_3\text{Na} + \text{I}_2$ provoque immédiatement un violent dégagement d'azote.

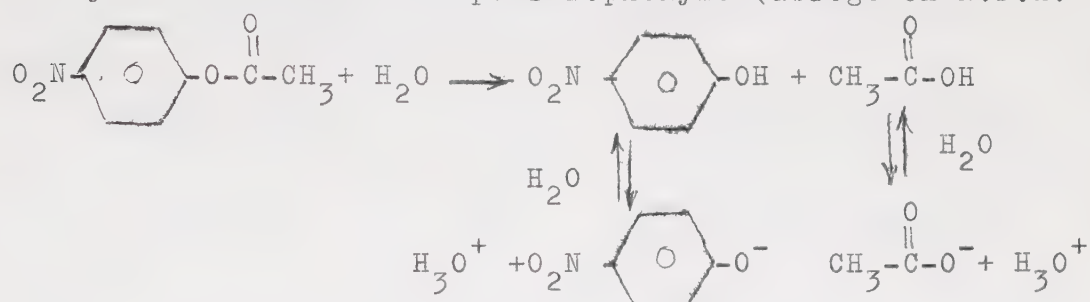
o o

o

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE DU POUVOIR
CATALYTIQUE DES MERCAPTOBENZIMIDAZOLES.

L'étude des propriétés catalytiques des benzimidazolylthiols a été réalisée en prenant comme réaction de base, l'hydrolyse de l'acétate de p.nitrophényle (abrégié en N.P.A.



Ce composé est le plus utilisé comme substrat modèle dans les travaux sur l'hydrolyse des esters car il présente certains avantages:

- il est assez réactif, moins qu'un ester possédant un groupe électroattracteur dans sa partie acyle, mais plus qu'un composé purement aliphatique.
- c'est surtout un des rares esters dont la disparition peut être suivie par spectroscopie, en particulier par la spectroscopie électronique, méthode très précise pour les déterminations cinétiques.

Les mesures ont été effectuées sur des solutions, dans des milieux formés de 90% d'eau et 10% d'alcool à 95% afin

...../.....

d'assurer une dissolution instantanée des différents composés mis en présence. Le pH et la force ionique sont maintenus constants à l'aide de solutions tampons tandis que la température est fixée à 30°C.

Nous avons opéré de la manière suivante:

- avant chaque essai, l'ester et le catalyseur sont mélangés intimement puis sont dissous dans l'alcool.
- on ajoute alors la quantité nécessaire de tampon pour avoir la dilution désirée ($1 \text{ à } 2 \cdot 10^{-4} \text{ mole l}^{-1}$) ; on suit la réaction d'hydrolyse en enregistrant au spectrophotomètre l'évolution en fonction du temps, de la concentration de l'ion p.nitrophénate libéré. Pour cela on utilise le maximum d'absorption d'une bande située à 405 nm (bande p). En effet le pH étant constant, la vitesse d'apparition de cet ion est proportionnelle à celle du phénol en équilibre acide base $\left[\frac{[\text{Phénate}]}{[\text{Phénol}]} = C^{st} \right]$ c'est-à-dire à la vitesse de disparition de l'ester.

Il est possible d'utiliser une bande d'absorption de l'ester située à 272 nm (bande p), mais les résultats sont moins précis car cette bande se recouvre plus ou moins avec d'autres bandes d'absorption (bande β de l'ion phénate par ex.) et ses variations sont moins importantes que celles du maximum précédent. Cependant, dans certains cas (qui ne sont pas ceux exposés ici) il peut être utile de se placer à cette longueur d'onde lorsqu'il est par exemple nécessaire de chercher l'étape lente d'une réaction complexe.

II.1. TRAITEMENT SIMPLE DE LA CINETIQUE D'HYDROLYSE. DEFINITION DES CONSTANTES DE VITESSE.

Le calcul théorique exact de l'expression de la vitesse d'une réaction d'hydrolyse en présence d'un catalyseur est assez compliqué car il doit tenir compte de l'existence possible d'un complexe catalyseur-substrat, des constantes de vitesse des réactions inverses et de la durée de vie des intermédiaires réactionnels. Cependant, lors de nos essais expérimentaux, nous avons opéré dans les conditions suivantes:

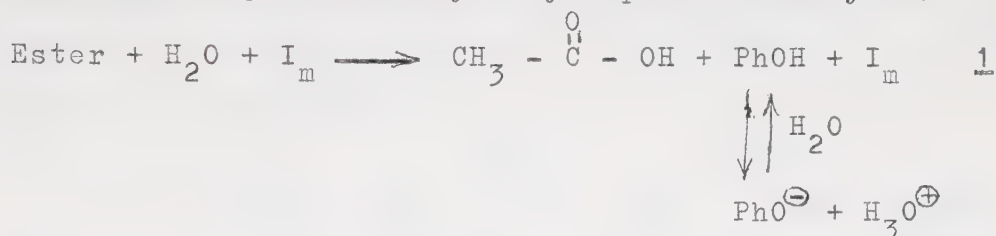
.../...

- concentration très faible en réactifs ($1 \text{ à } 2 \cdot 10^{-4} \text{ mole l}^{-1}$)
- le catalyseur est en quantité au moins égale à celle du substrat.
- l'eau est en large excès.

Après examen des résultats déjà obtenus dans la littérature pour de simples catalyseurs nucléophiles monofonctionnels (pas de complexe catalyseur-substrat de durée de vie longue comme pour les enzymes), on peut proposer l'étude simplifiée suivante et vérifier ensuite si la cinétique expérimentale suit les relations que l'on aura pu établir.

Si l'on appelle: I_m , le catalyseur imidazolique,
 Ester, l'acétate de p.nitrophényle,
 $PhOH$, le paranitrophénol ($pK = 7,1$)
 $PhO^{\ominus}$, l'ion paranitrophénate,

la réaction globale d'hydrolyse par le catalyseur s'écrit:



En effet on peut démontrer que l'on retrouve le catalyseur intact à la fin de la réaction.

La vitesse de cette réaction s'exprime par la relation suivante:

$$v = \frac{-d[Ester]}{dt} = \frac{d[PhOH]}{dt} + \frac{d[Phénate]}{dt} = k [Ester]^a [I_m]^b [H_2O]^c$$

1ère hypothèse: En fait on vient de supposer que la première étape de cette réaction globale est la plus lente, ce qui est très souvent le cas. La vitesse est donc du 1er ordre par rapport à l'ester et au catalyseur. En outre, l'eau est en très large excès et pratiquement $[H_2O] = \text{constante}$ ce qui permet de simplifier l'expression précédente:

$$v = k'_2 [Ester] [I_m] \quad \dots/\dots$$

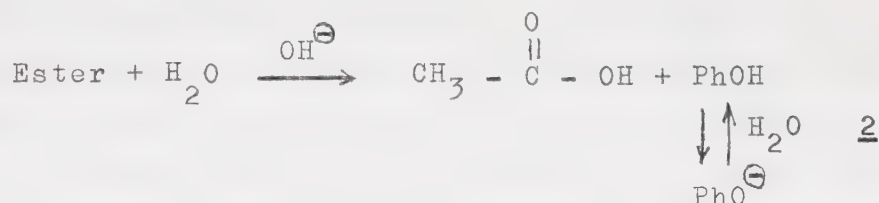
2ème hypothèse: on suppose que la quantité de catalyseur en combinaison avec le substrat est très faible par rapport à la concentration initiale (composé intermédiaire très instable). Par conséquent on peut admettre que $[I_m] \neq [I_m]_0$ initiale. Si on pose:

$k'_2 [I_m]_0 = k'_1$ on obtient une expression linéaire de la vitesse de réaction en fonction de la concentration en ester

$$v = k'_1 [Ester]$$

k'_1 est appelée constante de pseudo 1er ordre ou de premier ordre apparent du catalyseur. Si le composé imidazolique n'a aucun effet sur la réaction (n'entre dans aucune combinaison chimique) $k'_1 = 0$.

Cependant la réaction 1 est accompagnée d'une réaction secondaire qui est l'hydrolyse spontanée, mais assez lente de l'ester par l'eau, sans intervention du catalyseur imidazolique. En fait, elle est provoquée par un autre catalyseur qui est l'ion $OH^\ominus$. Elle s'écrit globalement:



Par un raisonnement identique au précédent, sa vitesse s'exprime par la relation:

$$v_o = \frac{-d [Ester]}{dt} = k_\omega [Ester]$$

k_ω est la constante d'hydrolyse propre de l'ester

La vitesse totale de disparition de l'ester est égale à la somme des vitesses des deux réactions par lesquelles il est consommé

$$V = v + v_o = (k'_1 + k_\omega) [Ester] = k_1 [Ester] \quad \text{en posant}$$

$$k_1 = k'_1 + k_\omega$$

.../...

k_1 est la constante globale de pseudo 1er ordre de la réaction

Si la cinétique simple que nous venons de décrire est applicable à l'espèce catalytique utilisée, on doit donc observer que la réaction est du premier ordre par rapport à l'ester. Dans ce cas il est possible de déterminer par des essais en l'absence de catalyseur la valeur de la constante k_ω ce qui permet de déduire

$$k'_1 = k_1 - k_\omega \quad \text{constante de pseudo 1er ordre.}$$

k_1, k'_1, k_ω sont exprimés généralement en min.^{-1}

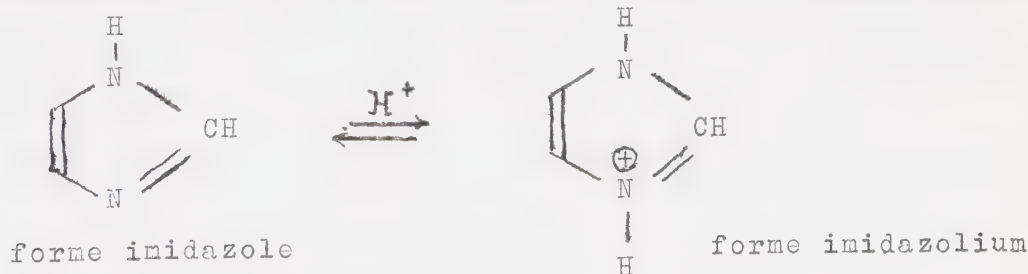
Cependant cette constante k'_1 dépend de la concentration en catalyseur et ne peut **pas** être utilisée pour définir d'une manière spécifique le pouvoir hydrolytique d'une espèce chimique. La constante k'_2 donne une meilleure évaluation.

$$\underline{k'_2} = \frac{k'_1}{[I_m]_0} = \frac{k_1 - k_\omega}{[I_m]_0} \quad \begin{array}{l} \text{constante de vitesse} \\ \text{du 2ème ordre du catalyseur} \end{array}$$

k'_2 est exprimée très souvent en $\text{min.}^{-1} \text{ mole}^{-1} \text{ l.}$

Enfin quand on dissout à la concentration I_0 un catalyseur dans le milieu réactionnel, toutes les molécules du composé ainsi introduit n'ont pas obligatoirement un effet catalytique. C'est un cas très fréquent lorsqu'il y a équilibre acide base entre le solvant et le "catalyseur".

Si on prend par exemple le cas de l'imidazole, il existe en solution deux formes en équilibre, à des concentrations variant



avec le pH.

.../...

Comme seule la forme imidazole a un effet catalytique, il est nécessaire de définir une autre constante de vitesse, indépendante du pH dans ce cas précis et caractéristique du catalyseur véritable.

$$k_2 = \frac{k'_1}{[I_m]_1} = \frac{k_1 - k_\omega}{[I_m]_1} \quad [I_m]_1 = \text{concentration en catalyseur réel}$$

k_2 = constante spécifique du 2ème ordre du catalyseur
(elle peut être de pseudo 2ème ordre)

On peut écrire également:

$$k_2 = k'_2 \frac{[I_m]_0}{[I_m]_1} = k'_2 \cdot \frac{1}{\alpha}$$

α = fraction active du catalyseur < 1

CONCLUSION : Signification des différentes constantes

k_1 = constante globale de pseudo 1er ordre indique, lorsqu'on la compare à k_ω , si la réaction est globalement accélérée par la présence du catalyseur. Elle permet d'évaluer l'intérêt pratique du catalyseur, par le calcul du temps total nécessaire à l'hydrolyse.

k'_1 = même utilité mais, de plus, elle donne la possibilité de comparer plusieurs catalyseurs à pH constant, lorsqu'ils sont utilisés à quantité égale ou à concentration maximum.

k'_2 = constante du 2ème ordre, permet de comparer l'efficacité de plusieurs catalyseurs indépendamment de la quantité introduite mais à un pH déterminé.

k_2 = constante spécifique du catalyseur du 2ème ordre, mesure d'une manière absolue le pouvoir catalytique de n'importe quelle substance, indépendamment de la concentration, du pH ou autre variable. Elle a surtout un intérêt théorique

.../...

car elle ne représente pas bien l'utilité pratique de ces composés. Ainsi OH^- est classée de cette façon comme un des catalyseurs les plus forts bien qu'à $\text{pH} = 8$ il n'ait en pratique qu'une efficacité très faible par suite de sa concentration fixée irrémédiablement à 10^{-6} mole l^{-1} .

II.2. MESURES DES DIFFERENTES CONSTANTES. RESULTATS POUR QUELQUES IMIDAZOLES SIMPLES.

Le calcul des constantes de vitesse du 1er ordre se fait de la manière suivante:

On a établi précédemment que la vitesse de réaction d'hydrolyse catalysée ou non pouvait s'écrire:

$$\frac{-d [\text{Ester}]}{dt} = k [\text{Ester}]$$

ou
$$\frac{-d [\text{Ester}]}{[\text{Ester}]} = k dt$$
 , par intégration on obtient:

$$-\text{Log}[\text{Ester}] = kt + A$$

or à $t = 0$, $[\text{Ester}] = \text{Co}$ initiale d'où $A = -\text{Log Co}$

$$\text{d'où } \text{Log} \frac{\text{Co}}{[\text{Ester}]} = kt \quad (1)$$

or la quantité que l'on mesure au cours du temps est la concentration en ion phénate et non celle en ester.

Posons $[\text{PhO}^{\ominus}] = C'$

on a toujours : $[\text{ester}] + [\text{PhOH}] + C' = \text{Co}$

d'où $[\text{Ester}] = \text{Co} - C' - [\text{PhOH}] \quad (2)$

De plus $[\text{PhO}^{\ominus}]$ et $[\text{PhOH}]$ sont soumis à un équilibre acide-base:



$$\text{et } \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}] \times C'}{[\text{PhOH}]} = K_a$$

.../...

$$\text{donc } [\text{PhOH}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] \times \text{C}'}{K_a} \quad (3) \quad 65.$$

En combinant les relations (1),(2),(3) ,on obtient finalement:

$$\text{Log} \left[\frac{\text{Co}}{\text{Co} - \text{C}' \left(1 + \frac{[\text{H}_3\text{O}^+]}{K_a} \right)} \right] = kt$$

et en logarithmes décimaux:

$$Y = \log \frac{\text{Co}}{\text{Co} - \text{C}' \left(1 + \frac{[\text{H}_3\text{O}^+]}{K_a} \right)} = \frac{kt}{2,3} \quad (4)$$

Pour déterminer C', il suffit d'appliquer la loi de BEER-LAMBERT: à chaque temps t, on relève la densité optique D à la longueur d'onde de 405 nm. La concentration C' est donnée par:

$$\text{C}' = \frac{D}{\epsilon \cdot l} \quad (5) \quad l = 1 \text{ cm}$$

ϵ = coefficient d'extinction molaire de l'ion paranitrophénate.

ϵ est déterminé à l'aide d'une solution étalon de p.nitrophénate placé à un pH élevé (11 ou 12) pour éviter qu'une partie trop importante ne se transforme en p.nitrophénol qui n'absorbe pratiquement pas à cette longueur d'onde.

Cependant on suppose dans cette méthode que ϵ ne varie pas en fonction du pH (pas de différence de solvatation, pas de queue de bande du p.nitrophénol). Toutefois comme l'invariance de ce coefficient n'est pas certaine, il est préférable d'opérer de la manière suivante:

Pour chaque pH on détermine un coefficient d'extinction apparent de l'ion p.nitrophénate, ϵ_{app} . en dissolvant une certaine quantité de p.nitrophénol dans la solution tampon choisie. On mesure ainsi une densité optique D_0 et on définit alors ϵ_{app} . par la

.../...

relation:

$$D_o = [\text{PhOH}] \text{ initiale} \times \epsilon_{\text{app.}} \times l.$$

Or une partie du phénol initial s'est transformé en phénate, d'où:

$$D_o = \left([\text{PhOH}] \text{ réel} + [\text{PhO}^{\ominus}] \right) \times \epsilon_{\text{app.}} \times l$$

mais d'après la relation (3), on a :

$$[\text{PhOH}] \text{ réel} = [\text{PhO}^{\ominus}] \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_a}$$

d'où :

$$D_o = [\text{PhOH}] \text{ réel} \left(1 + \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_a} \right) \times \epsilon_{\text{app.}} \times l = \epsilon \times [\text{PhO}^{\ominus}] \times l$$

$$\text{donc } \epsilon = \epsilon_{\text{app.}} \left(1 + \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_a} \right) \quad (6)$$

et en reportant dans l'équation (5):

$$C' \left(1 + \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_a} \right) = \frac{D}{\epsilon_{\text{app.}}} = C$$

Donc en remplaçant ϵ par $\epsilon_{\text{apparent}}$, on mesure directement la quantité $C' \left(1 + \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_a} \right)$ qui n'est autre chose que la concentration C en phénol + phénate libéré.

Finalement l'équation (4) devient:

$$Y = \log \frac{C_o}{C_o - C} = \frac{kt}{2,3}$$

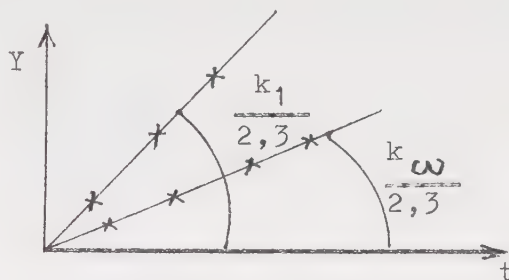
ϵ apparent peut être calculé également par la relation (6) connaissant ϵ . On observe alors un bon accord avec les valeurs expérimentales.

- Pour un pH donné (fixé par la solution tampon) la quantité Y doit varier linéairement avec le temps: c'est une vérification

.../...

de la cinétique simplifiée exposée précédemment. Quand on emploie comme catalyseurs des dérivés imidazoliques simples (imidazoles ou benzimidazoles sans autres fonctions) ou des thiols simples en large excès ⁽²⁰⁾, cette loi est suivie (nous l'avons vérifiée nous-mêmes dans le premier cas) rigoureusement même lorsque l'hydrolyse est très avancée. Pour les composés bifonctionnels que nous avons préparés, cette propriété ne se vérifie qu'au début de la réaction jusqu'à un taux d'hydrolyse d'environ 15 à 20%. Ensuite les différentes valeurs de Y se placent en dessous de la droite initiale.

Les constantes du 1er ordre sont données par les pentes des droites $Y = f(t)$. On obtient de cette manière k_1 , k_ω et par conséquent k'_1 . Connaissant la concentration en catalyseur, on en déduit alors k'_2 .



Pour calculer le pouvoir catalytique intrinsèque à l'aide de la constante k_2 , il faut connaître la concentration de l'espèce catalytique réelle.

Celle-ci est facile à calculer dans le cas des imidazoles et benzimidazoles simples qui ne présentent qu'une seule fonction à caractère catalytique (nucléophile) et qu'un simple équilibre acide-base. Pour les benzimidazolythiols, doublement fonctionnels, le raisonnement est un peu plus complexe et nécessite la discussion du chapitre suivant.

Par conséquent les résultats expérimentaux rassemblés dans les tableaux XV et XVI n'indiquent la constante k_2 que pour les imidazoles et benzimidazoles simples dont les propriétés ont déjà été décrites dans la littérature ⁽¹⁸⁾. Nous les avons

.../...

cependant réexaminés afin de comparer notre méthode à celle d'autres auteurs, ceux-ci n'indiquant pas en général le détail de leurs calculs, notamment le coefficient d'extinction utilisé.

Pour ces composés, la concentration en catalyseur réel, c'est-à-dire la fraction α , est calculée à partir de la constante d'acidité K_{I_m} déterminée par la méthode exposée précédemment.

En effet :

$$K_{I_m} = \frac{[I_m][H_3O^+]}{[I_m^+]\text{ non catalytique}}$$

avec $[I_m] + [I_m^+] = [I_m]_0$

d'où

$$\alpha = \frac{1}{1 + \frac{[H_3O^+]}{K_{I_m}}}$$

ou encore

$$pH - pK_{I_m} = \log \frac{\alpha}{1-\alpha} \quad \text{formule d'Henderson.}$$

o o

o

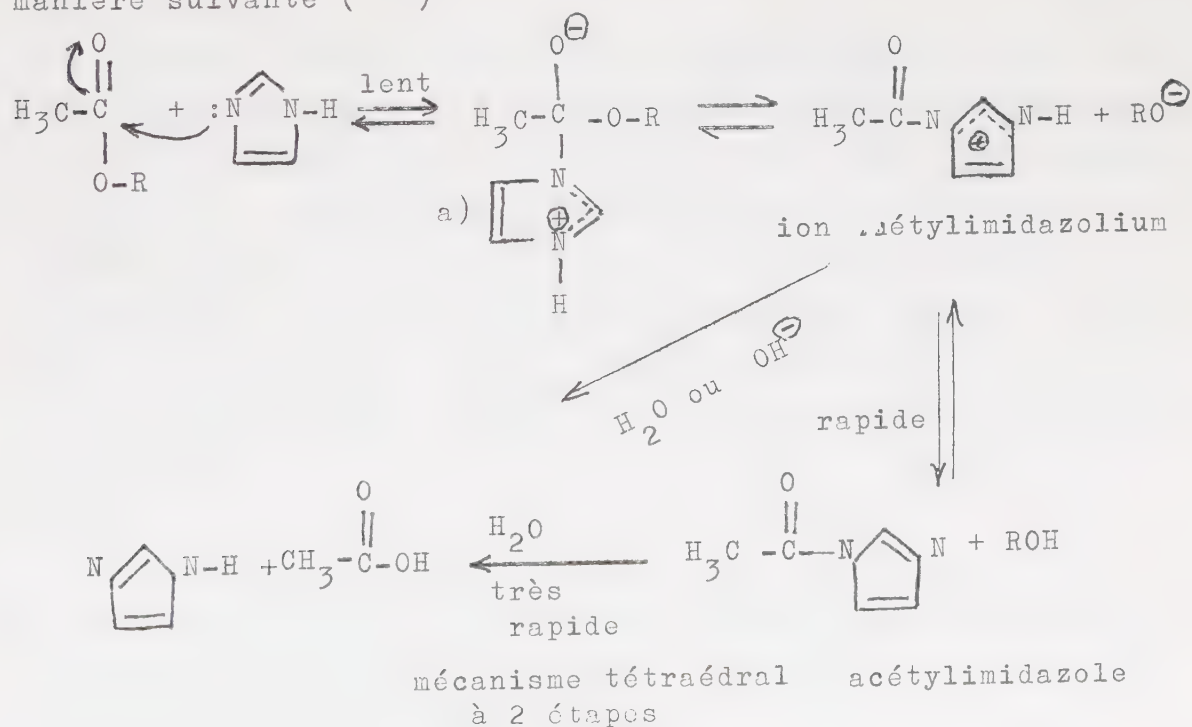
CHAPITRE III

INTERPRETATION DES RESULTATS.

III.1.- CAS DES DERIVES IMIDAZOLIQUES SIMPLES.

Ces composés ont été souvent étudiés notamment par M.L.BENDER (¹⁶) mais il est utile de reprendre leur étude comme base de comparaison avec les mercaptobenzimidazoles.

Nous allons rappeler le processus par lequel ils entrent en jeu dans l'hydrolyse de l'acétate de p.nitrophényle: ce mécanisme, qui est une catalyse nucléophile se résume de la manière suivante (¹⁶)



.../...

- Le transfert de proton de la 3ème étape a été schématisé mais en réalité, il doit s'effectuer par l'intermédiaire du solvant.
- Ainsi que nous l'avons déjà laissé entendre, il a été démontré que la vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration en imidazole libre et ne dépend pas de la concentration en ion imidazolium présent en faible quantité aux pH utilisés (≈ 8).

La 1ère étape lente détermine la vitesse qui peut alors être exprimée sous la forme:

$$v = k'_2 [I_m] [Ester]$$

- L'intermédiaire N-acylimidazole a été décelé par spectroscopie U.V. lorsque l'imidazole est employé à très forte concentration⁽¹⁹⁾. Il a même été possible d'isoler certains acylimidazoles dont la réactivité est voisine de celle de l'anhydride acétique.
- Par contre l'existence de l'ion acétylimidazolium n'est que théorique, le passage de l'intermédiaire a) à l'acétylimidazole pouvant s'effectuer en une seule étape avec intervention du solvant. Pourtant dans plusieurs cas d'hydrolyse, le N-méthyl imidazole possède les mêmes propriétés ou presque que l'imidazole, ce qui est une indication en faveur de l'existence de cet intermédiaire ionique. Cependant on ne connaît pas les proportions exactes de ces intermédiaires au cours de la réaction.

Nous avons rappelé ce mécanisme afin de faire ressortir les caractéristiques d'une catalyse nucléophile. On en déduit les conditions pour qu'une substance présente des propriétés catalytiques hydrolytiques:

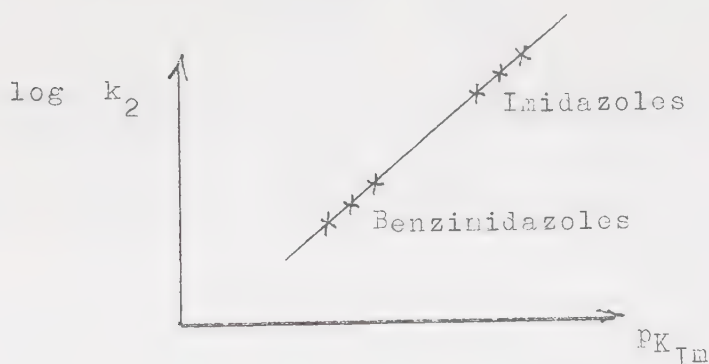
- le composé doit être un bon nucléophile,
- le composé intermédiaire formé (type acétylimidazole)

.../...

doit être très réactif vis à vis de nucléophiles neutres comme H_2O , c'est-à-dire à des pH voisins de la neutralité (à pH plus élevé $OH^\ominus$, très bon nucléophile, a une action prépondérante).

Ces conditions réalisées, la première étape qui est l'attaque nucléophile par le catalyseur, est en général la plus lente et conditionne toute la cinétique. Cependant tous les imidazoles et benzimidazoles ont des structures géométriques très voisines près de leur point d'attaque, donc un encombrement stérique identique. Leur nucléophilie, c'est-à-dire leur pouvoir catalytique va par conséquent dans le même sens que leur basicité qui définit leur aptitude à céder un doublet électronique. Cela se traduit par une relation linéaire entre le pK_a du composé utilisé et le logarithme de la constante de vitesse k_2 de la réaction d'hydrolyse.

$$\log k_2 = \alpha pK_{Im} + C$$



Cette propriété appelée corrélation de Brönstedt est vérifiée dans la série imidazole-benzimidazole ou toute autre série, tant que le mécanisme proposé reste inchangé.

Pour la famille des composés imidazoliques simples dont nous avons repris les mesures cinétiques, les constantes de vitesse obtenues sont rappelées dans le tableau XV.

.../...

pH	7,6	7,8	8	8,2
$k_w 10^4$	11,3	18,2	30	45
p -NPA				
$k_2 [\text{OH}^-]$	1932	1966	2044	1935
$pK_a = 6,15$	$k_1 = 81,2$	92,8	103,6	118,4
IM	$k'_1 = 69,9$	74,6	73,6	73,4
	$k'_2 = 34,9$	37,3	36,8	36,7
	$\alpha = 0,965$	0,978	0,986	0,991
	$k_2 = 36$	38	37,3	37
$pK_a = 5,15$	$k_1 = 14,7$	21,2	33,7	48,2
BIM	$k'_1 = 3,4$	3	3,7	3,2
	$k'_2 = 1,7$	1,5	1,8	1,6
	$\alpha = 0,996$	0,997	0,998	0,999
	$k_2 = 1,7$	1,5	1,8	1,6
$pK_a = 5,3$	$k_1 = 20,1$	25,5	38	54,3
$\text{CH}_3\text{-BIM}$	$k'_1 = 8,8$	7,3	8	9,3
	$k'_2 = 4,4$	3,65	4	4,6
	$\alpha = 0,995$	0,996	0,998	0,998
	$k_2 = 4,4$	3,7	4	4,6
$pK_a = 5,55$	$k_1 = 19,6$	24,8	36	52
$\text{BIM-CH}_2\text{-OH}$	$k'_1 = 8,3$	6,6	6	7
	$k'_2 = 4,15$	3,3	3	3,5
	$\alpha = 0,991$	0,994	0,996	0,997
	$k_2 = 4,1$	3,3	3	3,5

134 mM tampon phosphate 10% ,alcool 95%, $t = 30^\circ\text{C}$

p-NPA et catalyseurs $2 \cdot 10^{-4}$ M/l.

k_w, k_1, k'_1 : exprimés en min.^{-1}

k'_2 : exprimé en $\text{l.mole}^{-1}\text{min.}^{-1}$

IM = Imidazole

BIM= Benzimidazole.

-Tableau XV - Constantes de vitesse d'hydrolyse de dérivés imidazoliques simples.

Nous pouvons en tirer les conclusions suivantes:

- les valeurs obtenues sont proches de celles de la littérature, les conditions étant légèrement différentes.
- la catalyse provoquée par ces composés suit bien la cinétique proposée car la vitesse de réaction est du 1er ordre par rapport à l'ester et la constante k_2 est indépendante du pH. Pour cette dernière propriété, la précision obtenue est excellente.
- l'imidazole et les imidazoles en général sont des catalyseurs d'hydrolyse plus faibles que l'ion OH^- (responsable de l'hydrolyse "spontanée" de l'ester) ainsi que le démontre la comparaison des constantes spécifiques k_2 . Donc à pH élevé, supérieur à 9 (c'est-à-dire où la concentration en OH^- commence à être importante), l'imidazole n'est plus un catalyseur qui peut concurrencer l'ion hydroxyle. Par contre à des pH voisins de la neutralité (7 à 8), il devient très intéressant en tenant compte du fait qu'on peut augmenter sa concentration. Cependant on est bien loin de l'effet enzymatique.
- les benzimidazoles catalysent également la réaction d'hydrolyse, mais très faiblement en raison de leur faible nucléophilie. A aucun pH, ils ne sont intéressants comparés à OH^- à moins d'utiliser des concentrations relativement très grandes, ce qui ne justifie pas de les considérer comme des catalyseurs. L'hydroxyméthylbenzimidazole introduit pour une comparaison ultérieure, est bifonctionnel mais agit comme un composé simple.

III.2. EFFET CATALYTIQUE DES BENZIMIDAZOLYLTHIOLS

En examinant le tableau XVI, on constate que les valeurs des constantes de vitesse d'hydrolyse (k'_1, k'_2) sont supérieures à celles des dérivés benzimidazoliques simples et vers pH = 8 voisines de celles de l'imidazole sauf pour le composé VII ($n=1$), qui présente une activité environ 10 fois

pH	7,6	7,8	8	8,2
$k_w 10^4$	11,3	18,2	30	45
p-NPA $k_2 [OH^-]$	1932	1966	2044	1935
BIM-SH	$k_1 = 16,85$ $k'_1 = 5,55$ $k'_2 = 2,77$	27,2 9 4,5	43 13 6,5	65,4 20,4 10,2
BIM-CH ₂ -SH	$k_1 = 279,6$ $k'_1 = 268,3$ $k'_2 = 134,1$	383 364,8 182,4	506,6 476,6 238,3	634,8 589,8 294,9
BIM-(CH ₂) ₂ -SH	$k_1 = 29$ $k'_1 = 17,7$ $k'_2 = 8,85$	47,5 29,3 14,6	73,3 43,3 21,6	110,7 65,7 32,8
BIM-(CH ₂) ₃ -SH	$k_1 = 39$ $k'_1 = 27,7$ $k'_2 = 13,8$	61,8 43,6 21,6	94,4 64,4 32,2	135 90 45
BIM-CH-CH ₃ SH	$k_1 = 33,3$ $k'_1 = 22$ $k'_2 = 11$	51,6 33,4 16,4	80,8 50,8 25,4	122,6 77,6 38,8
BIM-CH ₂ -SCH ₃	$k_1 = 21,1$ $k'_1 = 9,8$ $k'_2 = 4,9$	27,1 8,9 4,5	40 10 5	54,6 9,6 4,8

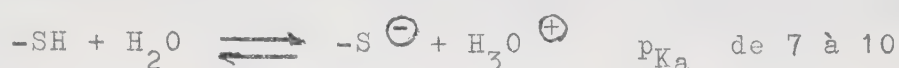
BIM = benzimidazole p-NPA = paranitrophénylacétate
 134 mM tampon phosphate 10%, alcool 95% - t = 30°C

p-NPA et catalyseurs $2 \cdot 10^{-4}$ M/l k_w, k_1, k'_1 : exprimés en min.^{-1}
 k'_2 : exprimé en $\text{l.mole}^{-1}\text{min.}^{-1}$

Tableau XVI: Constantes de vitesse d'hydrolyse des mercaptobenzimidazoles.

plus grande. C'est un résultat global qui était en partie prévisible car certains travaux (^{20,21}) ont montré que le groupe thiol avait un pouvoir spécifique (c'est-à-dire maximum) bien supérieur à l'imidazole (environ 10 fois plus) et par conséquent aux benzimidazoles (100 fois plus). Du point de vue pratique, c'est-à-dire à des pH "physiologiques" (7 à 8), il est légèrement inférieur ou égal à celui de l'imidazole selon la valeur de son pK_a mais toujours supérieur à celui des benzimidazoles (2 à 15 fois selon le pH et les pK_a).

En effet la fonction thiol est également en équilibre acide base avec son anion:



L'espèce nucléophile responsable de la catalyse est en réalité l'ion sulfhydryle qui opère par un mécanisme identique au précédent tandis que la forme acide $-SH$ n'a qu'un effet extrêmement faible, très inférieur à celui des benzimidazoles. Si on compare plusieurs thiols de pK_a différents mais d'encombrement stérique identique, il est possible d'établir, comme pour les imidazoles, une corrélation de Brönstedt.

Du point de vue spécifique l'anion $-S^{\ominus}$ a une activité inférieure à celle de l'ion hydroxyle (en général $k_{2S^{\ominus}} \approx 100$ à 400 tandis que $k_{2OH^{\ominus}} \approx 1000$ à 2000). Cependant en pratique il est plus efficace car (les thiols étant des acides plus forts) sa concentration au voisinage de la neutralité est plus élevée puisque les thiols sont plus acides que H_2O .

L'augmentation de la valeur des constantes de vitesse d'hydrolyse par les mercaptobenzimidazoles comparées à celles des benzimidazoles simples fait penser, à priori, à une catalyse par l'ion thiolate. Cette hypothèse peut être vérifiée en calculant la constante spécifique $k_{2S^{\ominus}}$, en se rapportant à la concentration en catalyseur réel. Si cette constante est invariante en fonction du pH, on peut affirmer que la catalyse est due principalement (et surtout, plus le pH augmente) à la fonction thiol et à un degré moindre au cycle benzimidazole.

.../...

Autrement dit, l'effet catalytique proviendrait de l'action séparée des deux fonctions de la molécule.

Le calcul de $k_{2S^{\ominus}}$ est plus compliqué que celui des constantes spécifiques des benzimidazoles simples car on doit envisager la présence simultanée de plusieurs catalyseurs. En effet, à pH donné, on trouve dans le milieu réactionnel les espèces suivantes en utilisant les abréviations déjà introduites.

<u>espèces actives</u>	<u>espèces inactives ou presque</u>	<u>espèces d'existence peu probable</u>
Im - SH	Im [⊕] - SH	Im [⊕] - S [⊖]
Im - S [⊖] 2 fois active		

En négligeant l'influence de l'espèce Im[⊕] - S[⊖] inexistante ou tout au plus présente en quantité extrêmement faible, la constante $k_{2S^{\ominus}}$ est donnée par la relation

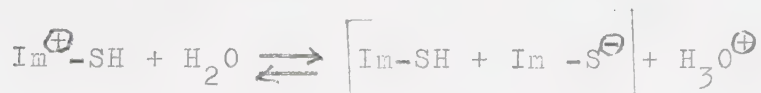
$$k_{2S^{\ominus}} = \frac{k'_1}{\text{Im-S}^{\ominus}} = \frac{k'_2 [I_0]}{[\text{Im-S}^{\ominus}]} = \frac{k'_2}{\alpha_{S^{\ominus}}}$$

il faut donc calculer $\alpha_{S^{\ominus}} = \frac{[\text{Im-S}^{\ominus}]}{[I_0]}$

or une première relation indique

$$[I_0] = [\text{Im-SH}] + [\text{Im-S}^{\ominus}] + [\text{Im}^{\oplus} - \text{SH}] \quad (1)$$

tandis que les deux équilibres acide base conduisent aux expressions suivantes:



$$\text{avec } K_{a_{\text{Im}}} = \frac{([\text{Im-SH}] + [\text{Im-S}^{\ominus}]) [\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{[\text{Im}^{\oplus} - \text{SH}]} \quad (2)$$

.../...



d'où

$$K_{a\text{SH}} = \frac{[\text{Im} - \text{S}^{\ominus}] [\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{[\text{Im} - \text{SH}]} \quad (3)$$

de (3) on tire:

$$\text{Im} - \text{SH} = \frac{[\text{Im} - \text{S}^{\ominus}] [\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_{a\text{SH}}}$$

puis, en reportant dans (2) :

$$\text{Im}^{\oplus} - \text{SH} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}] [\text{Im} - \text{S}^{\ominus}]}{K_{a\text{Im}}} + \frac{[\text{Im} - \text{S}^{\ominus}] [\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]^2}{K_{a\text{Im}} \cdot K_{a\text{SH}}}$$

en remplaçant dans (1) $\text{Im} - \text{SH}$ et $\text{Im}^{\oplus} - \text{SH}$ par leur valeur, on obtient:

$$\begin{aligned} I_o &= [\text{Im} - \text{S}^{\ominus}] \left[\frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_{a\text{SH}}} \right] + 1 + \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]^2}{K_{a\text{Im}} \cdot K_{a\text{SH}}} + \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_{a\text{Im}}} \\ &= [\text{Im} - \text{S}^{\ominus}] \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}] K_{a\text{Im}} + K_{a\text{Im}} \cdot K_{a\text{SH}} + [\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]^2 + [\text{H}_3\text{O}^{\oplus}] K_{a\text{SH}}}{K_{a\text{Im}} \cdot K_{a\text{SH}}} \end{aligned}$$

et finalement:

$$\alpha_{\text{S}^{\ominus}} = \frac{[\text{Im} - \text{S}^{\ominus}]}{I_o} = \frac{K_{a\text{Im}} \cdot K_{a\text{SH}}}{\left[[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}] + K_{a\text{Im}} \right] \left[[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}] + K_{a\text{SH}} \right]}$$

expression qui peut s'écrire sous une forme plus simple:

$$\alpha_{\text{S}^{\ominus}} = \frac{K_{a\text{SH}}}{\left[[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}] + K_{a\text{SH}} \right] \left[1 + \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_{a\text{Im}}} \right]} = \frac{\alpha'_{\text{S}^{\ominus}}}{1 + \frac{[\text{H}_3\text{O}^{\oplus}]}{K_{a\text{Im}}}} = \alpha'_{\text{S}^{\ominus}} \cdot \alpha'_{\text{Im}}$$

.../...

$L'S^{\ominus}$ étant la fraction ionique de la fonction thiol considérée comme si elle était seule et α'_{Im} la fraction non ionique du cycle benzimidazole considéré également comme s'il était seul.

Les valeurs obtenues de cette manière pour $\alpha_{S^{\ominus}}$ et $k_{2S^{\ominus}}$ sont rassemblées dans le tableau XVII.

III -3. DISCUSSION DES RESULTATS.

Le tableau XVII permet de faire les constatations suivantes:

- 1 - Les constantes $k_{2S^{\ominus}}$ sont invariantes avec le pH pour la plupart des composés. Seule celle caractérisant le mercapto-méthyl-2 benzimidazole (VII n = 1) présente une diminution importante lorsque le pH augmente.
- 2 - Selon la référence ⁽²⁰⁾, la loi de Brönstedt pour la fonction thiol peut être représentée par l'expression $\log k_{2S^{\ominus}} = 0,38 pK_{a_{S^{\ominus}}} - 0,75$, ce qui donne des valeurs de $k_{2S^{\ominus}}$ comprises entre 200 et 500 l.mole⁻¹min.⁻¹ pour des mercaptans ayant des pK_a entre 8 et 9,5. Cette expression n'est pas tout à fait applicable à nos composés car le solvant utilisé par ces auteurs est légèrement différent (pas d'alcool, ce qui augmente sensiblement k_2).

Cependant, l'ordre de grandeur de nos constantes $k_{2S^{\ominus}}$ correspond tout à fait à cette loi ce qui démontre, avec leur invariance, que dans la plupart des cas, l'effet catalytique global est dû principalement à la fonction thiol, celui du cycle benzimidazole étant négligeable. En effet, en toute rigueur, il aurait fallu calculer $k_{2S^{\ominus}}$ à partir de $k'_{2S^{\ominus}}$ et non de k'_2 global avec $k'_2 \text{ global} = k'_{2S^{\ominus}} + k'_{2Im}$ la difficulté étant d'évaluer k'_{2Im} compris entre 0 et 5. La discussion précédente montre que cette valeur est faible (au plus égal à 1) et donc que l'erreur introduite en la négligeant (plus grande à bas pH) n'est pas très importante.

pH	7,6	7,8	8	8,2
$P_{K_{Im}} = 4,28$ BIM-SH $P_{K_{SH}} = 9,12$	$k'_2 = 2,77$ $\alpha_{S^-} = 0,0293$ $k_2_{S^-} = 94,5$	4,5 0,045 100	6,5 0,0704 95,8	10,2 0,107 96
$P_{K_{Im}} = 5,05$ BIM-CH ₂ -SH $P_{K_{SH}} = 8,6$	$k'_2 = 134,1$ $\alpha_{S^-} = 0,0906$ $k_2_{S^-} = 1480$	182,4 0,136 1341	238,3 0,2004 1189	294,9 0,284 1038
$P_{K_{Im}} = 5,2$ BIM-(CH ₂) ₂ -SH $P_{K_{SH}} = 9,1$	$k'_2 = 8,85$ $\alpha_{S^-} = 0,0305$ $k_2_{S^-} = 303$	14,6 0,0476 306	21,6 0,0734 306	32,8 0,111 307
$P_{K_{Im}} = 5,66$ BIM-(CH ₂) ₃ -SH $P_{K_{SH}} = 9$	$k'_2 = 13,8$ $\alpha_{S^-} = 0,0378$ $k_2_{S^-} = 366$	21,6 0,0589 366	32,2 0,0905 356	45 0,136 331
$P_{K_{Im}} = 4,61$ BIM-CH-CH ₃ SH $P_{K_{SH}} = 9,1$	$k'_2 = 11$ $\alpha_{S^-} = 0,0306$ $k_2_{S^-} = 359$	16,4 0,0477 350	25,4 0,0735 345	38,8 0,111 350
$P_{K_{Im}} = 5$ BIM-CH ₂ -SCH ₃	$k'_2 = 4,9$ $\alpha = 0,997$ $k_2 = 4,9$	4,5 0,998 4,5	5 0,9990 5	4,8 0,9993 4,8

134 mM, tampon phosphate 10% alcool 95% , t = 30°C

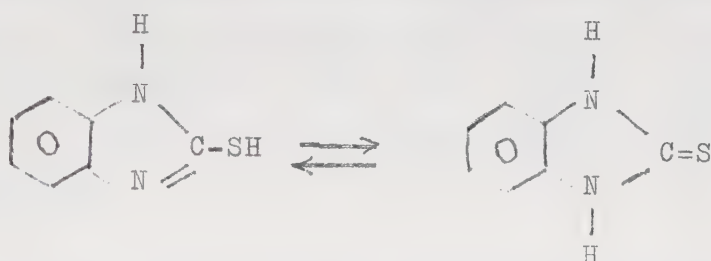
p-NPA et catalyseur $2 \cdot 10^{-4}$ M/l k_w, k_1, k'_1 : exprimés en min.⁻¹

BIM=Benzimidazole. k'_2 : exprimé en l.mole⁻¹min.⁻¹

Tableau XVII- Constantes de vitesse d'hydrolyse des mercaptobenzimidazoles.

En réalité tout se passe comme si la molécule de catalyseur qui opère par sa fonction thiol ne pouvait utiliser le cycle imidazole.

Deux composés, cependant, ne suivent pas cette loi de Brönstedt. Le premier est le mercapto-2 benzimidazole dont la constante $k_{2S^{\ominus}}$ ne varie pas avec le pH, mais qui est anormalement faible pour la valeur assez élevée de son pK_a . Cela est dû, sans doute, au fait que ce composé n'est pas un vrai thiol car il existe sous deux formes tautomères: une forme thiol et une forme thione dont l'anion doit être moins bon nucléophile



Le composé le plus remarquable est le mercaptométhyl-2 benzimidazole dont la constante $k_{2S^{\ominus}}$ atteint des valeurs nettement plus élevées, 4 à 5 fois plus fortes que les précédentes pour un pK_a cependant plus faible, donc pour un anion thiolate moins nucléophile. La valeur de cette constante est donc nettement en dehors de la droite de Brönstedt. En outre, elle diminue fortement lorsque le pH augmente.

Par conséquent dans ce composé la catalyse de toute évidence ne provient plus uniquement de l'ion sulfhydryle, dont la concentration augmente fortement avec le pH, comme l'indique la fraction $\alpha_{S^{\ominus}}$.

La constante $k_{2S^{\ominus}}$ ne signifiant rien pour ce composé, il vaut mieux utiliser la constante k'_2 qui présente la même particularité d'être environ 10 fois plus élevée que celle des autres thiols à pH 8 (et les fonctions thiols isolées en général) et environ 100 à 200 fois plus grande que celle du motif benzimidazole seul à ce même pH. Il est donc naturel de faire intervenir une nouvelle forme catalytique qui semblerait être la molécule neutre du benzimidazolylthiol et comme chacun de ses

.../...

groupements fonctionnels n'est qu'un catalyseur très faible, il est possible que l'on soit en présence d'un phénomène de catalyse coopérative.

Cependant, dans cette hypothèse, on découvre tout de suite une anomalie. En effet si l'on examine le tableau XVIII, (p.87) dans lequel on décrit un essai à $\text{pH} = 7,2$ relativement bas, la contribution de l'anion $\text{S}^\ominus$ dans k'_2 est faible ($\alpha_{\text{S}^\ominus} \approx 0,04$), si bien que cette valeur représente à peu près ce que serait le pouvoir catalytique coopératif. Dans ce cas k'_2 augmente trop rapidement avec le pH comparativement à l'augmentation de $\alpha_{\text{S}^\ominus}$.

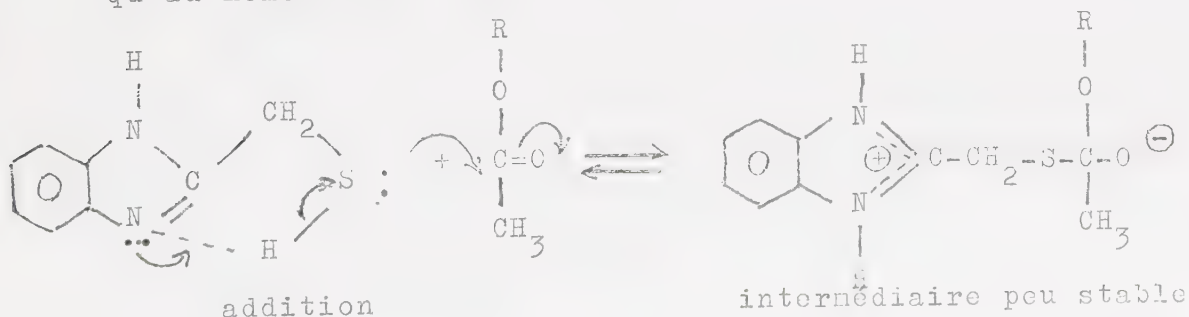
Mais comme il peut intervenir une catalyse basique généralisée par l'intermédiaire de $\text{OH}^\ominus$, cette simple considération ne permet pas de conclure et il est nécessaire de faire une discussion plus complète.

III.4 - POSSIBILITE D'UNE CATALYSE MULTIFONCTIONNELLE

Il est très séduisant d'admettre cette hypothèse et de l'expliquer par un mécanisme particulier qui peut par exemple être formulé à l'aide du schéma réactionnel suivant:

1ère étape-

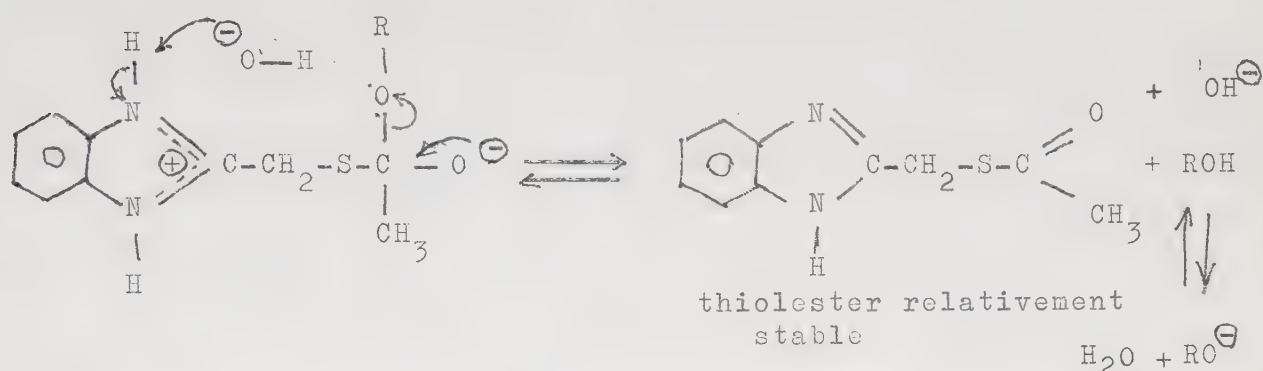
Attaque nucléophile de la fonction thiol sur le carbone trigonal de l'ester. Cette attaque ordinairement très lente serait facilitée ici par une catalyse basique du noyau benzimidazole en captant le proton du groupe -SH . Ce rôle accepteur de proton est peut-être favorisé par la formation aisée d'un cycle à 5 chaînons par l'intermédiaire d'une liaison hydrogène $\text{-S-H} \cdots \text{N}$. Ce cycle existe préalablement dans le catalyseur ou ne se forme qu'au moment de la réaction.



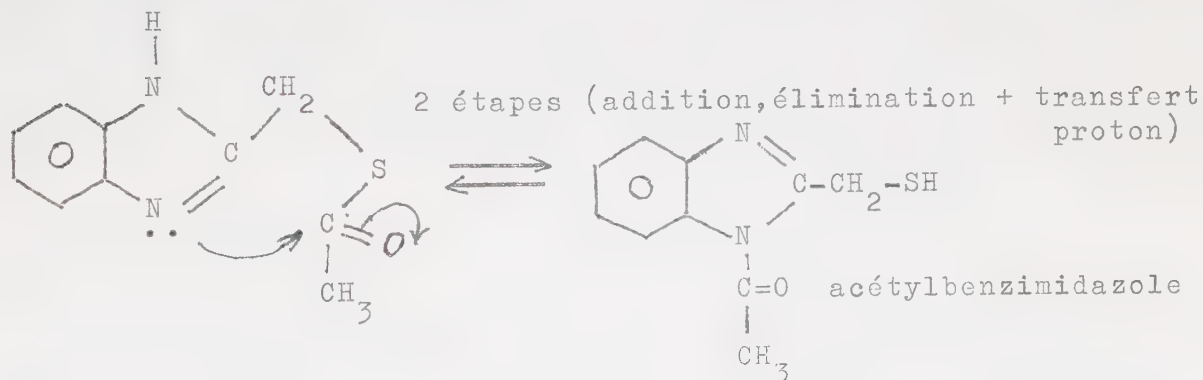
.../...

2ème étape-

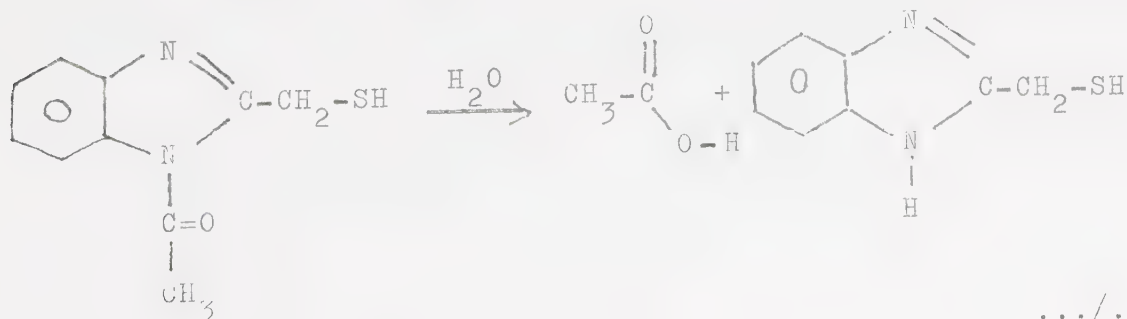
C'est une étape d'élimination du groupe phénolique sous forme RO^- ou $R-OH$, le proton du noyau imidazolium s'échangeant avec le milieu. A noter que ce transfert très rapide en général peut se faire dès la 1ère étape.

3ème étape-

Mise en jeu de la paire d'électrons de l'azote trigonal qui attaque le carbonyle avec formation d'un acétylbenzimidazole stable mais très réactif. Là encore mise en jeu d'un transfert de proton.

4ème étape-

Hydrolyse de l'acétylbenzimidazole suivant un schéma classique: addition, élimination et transfert de proton.



Aux pH utilisés cette réaction est pratiquement irréversible car l'acide de l'ester est à peu près complètement ionisé.

Il n'est pas obligatoire de faire intervenir la 3ème étape car l'hydrolyse peut se produire directement sur le thiolester à la fin de la 2ème étape. Cependant les phases 3 et 4 constituent une catalyse anchimérique en général très rapide et qui a donc de grandes chances de se produire.

La formation du cycle initial ne semble pas dépendre du nombre de chaînons de ce cycle, mais plutôt d'une certaine concordance entre le caractère acide de la fonction SH et la basicité du cycle c'est-à-dire de la force de la liaison hydrogène. En effet l'augmentation du pouvoir catalytique disparaît lorsque l'on ajoute un chaînon supplémentaire (composé VII, $n=2$) conduisant à un cycle à 6 chaînons en général très probable, mais aussi à une diminution de l'acidité du thiol. C'est ce qui se passe également dans le cas du composé VII_a, dérivé du mercaptométhyl-2 benzimidazole par substitution latérale: le groupe méthyle supplémentaire devrait favoriser la formation du cycle (effet Thorpe-Ingold) mais cela s'accompagne encore d'une augmentation du pK_{aSH} prépondérante. Le composé VII_b a été préparé pour montrer la nécessité d'une forme thiol pour obtenir un effet catalytique élevé: avec ce thioéther on retrouve les valeurs du pouvoir catalytique d'un cycle benzimidazole isolé.

- La vitesse de réaction, telle qu'elle a été définie, ne dépend que des deux premières étapes (ROH libéré à la fin de la 2ème étape) à moins que la vitesse de la réaction inverse dans la 3ème phase ne soit pas négligeable.

Or, ces deux premiers processus font partie des additions éliminations classiques à mécanisme tétraédral dans lesquelles la première étape est la plus lente.

Cela suggère de prendre les mêmes hypothèses que dans les précédentes cinétiques:

.../...

- première étape lente donc du 1er ordre par rapport à l'ester et au catalyseur,
- intermédiaire très instable, c'est-à-dire quantité très faible de catalyseur en combinaison,
- vitesse des réactions inverses négligeables.

L'expression de la vitesse globale de la réaction peut donc se mettre sous la forme suivante en considérant les seules formes actives déjà décrites:

$$V_{\text{globale}} = k'_2 [I_o] [\text{ester}] = k_2^{\text{coop}} [I_m - \text{SH}] [\text{ester}] \\ + k_{2_{S^\ominus}} [I_m - S^\ominus] [\text{ester}] \\ + k_{2_{I_m^\oplus}} [I_m - S^\ominus] [\text{ester}]$$

avec

$$[I_o] = [I_m - \text{SH}] + [I_m - S^\ominus] + [I_m^\oplus - \text{SH}] \quad (1)$$

$I_m^\oplus - \text{SH}$ étant inactif.

On suppose ainsi que chaque molécule neutre $I_m - \text{SH}$ n'agit que par effet coopératif (et jamais par catalyse nucléophile imidazolique)

d'où:

$$k_2^{\text{coop}} = \frac{k'_2 [I_o]}{[I_m - \text{SH}]} - k_{2_{S^\ominus}} \frac{[I_m - S^\ominus]}{[I_m - \text{SH}]} - k_{2_{I_m^\oplus}} \frac{[I_m - S^\ominus]}{[I_m - \text{SH}]} \quad (2)$$

Comme dans le calcul de $\alpha_{S^\ominus}$ il faut faire intervenir les réactions acides-bases et leurs constantes d'équilibre, soit:

$$K_{a_{I_m}} = \frac{[I_m - \text{SH}] + [I_m - S^\ominus]}{[I_m^\oplus - \text{SH}]} \frac{[H_3O^\oplus]}{[I_o] - [I_m^\oplus - \text{SH}]} \frac{[H_3O^\oplus]}{[I_m^\oplus - \text{SH}]} \quad (3)$$

.../...

$$K_{aSH} = \frac{[I_m-S^{\ominus}][H_3O^{\oplus}]}{[I_m-SH]} \quad (4)$$

en combinant les équations (2) et (4), on obtient:

$$k_2^{coop} = \frac{k'_2 [I_o]}{[I_m-SH]} - [k_{2S^{\ominus}} + k_{2I_m}] \cdot \frac{K_{aSH}}{[H_3O^{\oplus}]} \quad (5)$$

de (3) on tire $[I_m-SH] = \frac{[I_o]}{1 + \frac{K_{aI_m}}{[H_3O^{\oplus}]}}$

et de (4)

$$[I_m-S^{\ominus}] = \frac{K_{aSH} [I_m-SH]}{[H_3O^{\oplus}]}$$

En reportant ces deux expressions dans (1):

$$[I_o] = [I_m-SH] + \frac{K_{aSH} [I_m-SH]}{[H_3O^{\oplus}]} + \frac{[I_o]}{1 + \frac{K_{aI_m}}{[H_3O^{\oplus}]}}$$

d'où :

$$\frac{[I_o]}{[I_m-SH]} = \left[1 + \frac{[H_3O^{\oplus}]}{K_{aI_m}} \right] \left[1 + \frac{K_{aSH}}{[H_3O^{\oplus}]} \right]$$

en remplaçant cette expression par sa valeur dans (2), on obtient:

$$(6) \quad k_2^{coop} = k'_2 \left[1 + \frac{[H_3O^{\oplus}]}{K_{aI_m}} \right] \left[1 + \frac{K_{aSH}}{[H_3O^{\oplus}]} \right] - [k_{2S^{\ominus}} + k_{2I_m}] \frac{K_{aSH}}{[H_3O^{\oplus}]}$$

On peut employer cette expression sous sa forme complète ou la simplifier de la manière suivante:

- $k_{2_{Im}}$ est négligeable devant $k_{2_{S^{\ominus}}}$

$$k_{2_{Im}} \approx \frac{k_{2_{S^{\ominus}}}}{100}$$

- pour des pH nettement supérieurs au $pK_{a_{Im}}$ (notamment supérieurs à 7) la fraction $\frac{[H_3O^{\oplus}]}{K_{a_{Im}}}$ est très petite vis à vis de 1.

La relation (6) simplifiée devient alors:

$$k_2^{coop} = k'_2 \left[1 + \frac{K_{a_{SH}}}{[H_3O^{\oplus}]} \right] - k_{2_{S^{\ominus}}} \frac{K_{a_{SH}}}{[H_3O^{\oplus}]} \quad (7)$$

Il y a deux façons d'utiliser les expressions (6) et (7) .

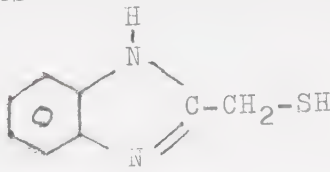
1. L'existence d'un effet coopératif doit permettre de définir une constante de second ordre k_2^{coop} non nulle rapportée à la concentration réelle en catalyseur neutre et donc en principe indépendante du pH. Dans la relation (7) la seule inconnue est la constante $k_{2_{S^{\ominus}}}$. Cependant à l'aide de la relation de Brönstedt citée précédemment et compte tenu de l'utilisation d'un solvant légèrement différent, on peut l'évaluer à $250 \text{ l.mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$. Les valeurs de k_2^{coop} obtenues à différents pH sont indiquées dans le tableau XVIII. On remarque immédiatement qu'elles augmentent fortement avec le pH.

Comme dans le mécanisme réactionnel possible, les transferts protoniques sont très importants, il peut s'introduire une catalyse supplémentaire basique généralisée. Dans ce cas, le rapport $\frac{k_2^{coop}}{[OH^{\ominus}]}$ doit être constant alors que le tableau XVIII indique une décroissance quand le pH augmente.

.../...

pH	7,2	7,6	7,8	8	8,2
k_1	143,3	279,6	383	506,6	634,8
k'_2	69,1	134,1	182,4	238,3	294,9
α_{S^-}	0,0380	0,0906	0,136	0,2004	0,284
$k_{2_{S^-}}$	1818	1480	1341	1189	1038
$k_{2_{coop}}$	62,3	123	171	236	313
$\log k_2$	1,79	2,08	2,23	2,37	2,49
$k_{2_{coop}}/[OH^-]$	26,7	21	18,5	16	13,4

Tableau XVIII- Constantes de vitesse d'hydrolyse de



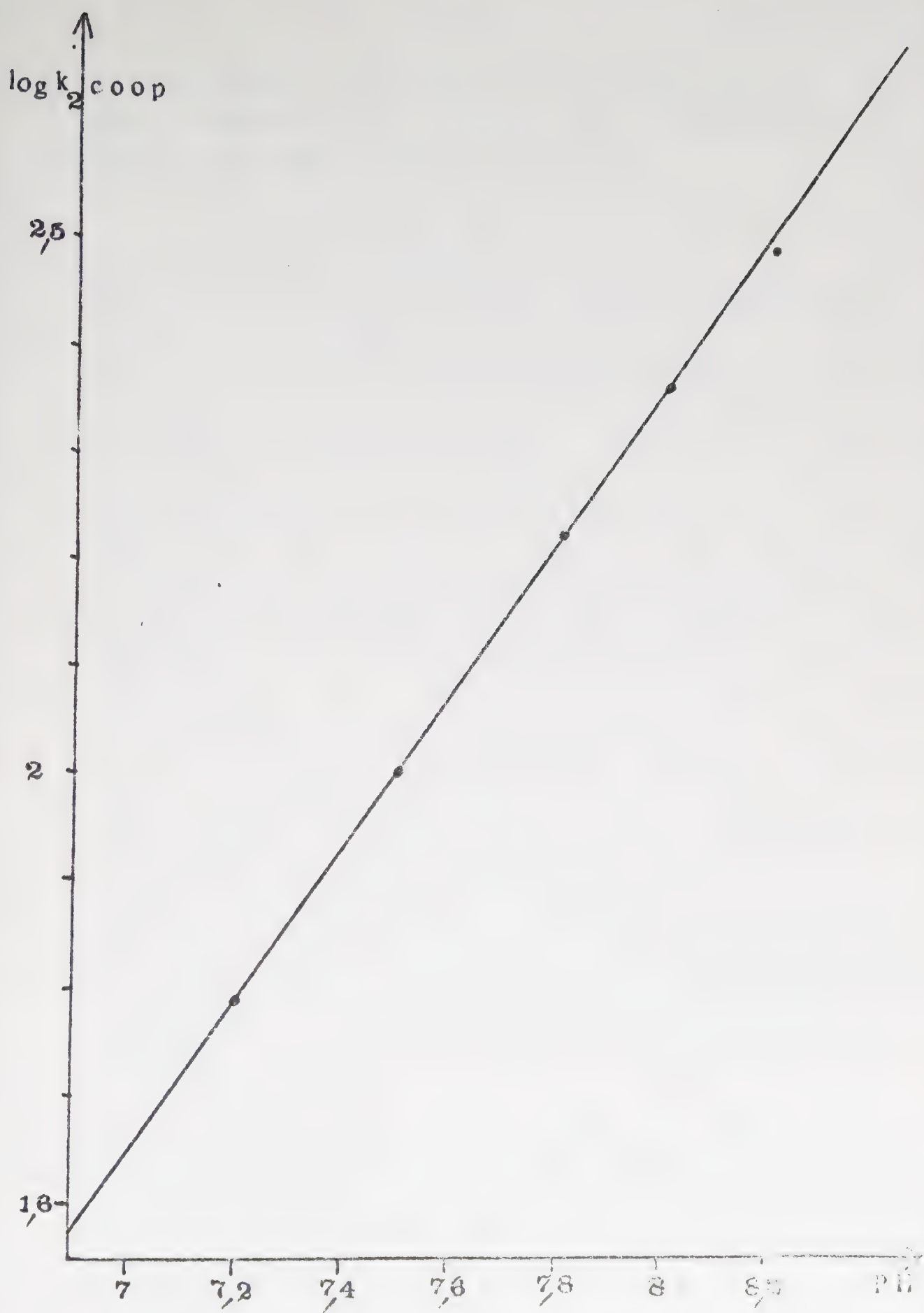


Fig.3 - Variation de k_{2coop} en fonction du pH.

Par contre si l'on porte sur un graphique (fig.3) $\log k_2$ en fonction du pH, on obtient très sensiblement une droite ce qui permet d'écrire la relation :

$$\log k_2 = 0,72 \text{ pH} - 3,4$$

$$\text{d'où } k_2 \approx 4.10^6 [\text{OH}^-]^{0,72}$$

La vitesse de réaction par mécanisme coopératif s'écrit alors:

$V_{\text{coop}} = 4.10^6 [\text{OH}^-]^{0,72} [\text{Im-SH}] [\text{ester}]$ et n'est donc pas du 1er ordre par rapport à la concentration en $[\text{OH}^-]$. Cela peut s'expliquer de diverses façons:

- par l'introduction d'une erreur systématique dans nos mesures bien que les essais aient été répétés plusieurs fois avec une bonne reproductibilité. Ils sont cependant difficiles à réaliser car pour ce composé particulier la réaction est très rapide et ne peut être suivie que pendant quelques minutes au plus.
Une telle erreur remplacerait l'exposant 1 par la valeur 0,72.
- par l'utilisation d'un schéma cinétique erroné. La deuxième étape peut être plus lente que la première et même il peut arriver que deux réactions distinctes d'un processus réactionnel aient des vitesses comparables.
Une autre possibilité est une interaction entre le substrat et le catalyseur ou encore des vitesses inverses importantes. Cette éventualité serait en accord avec le fait que la détermination des constantes k'_1 par la méthode exposée dans le chapitre I n'est correcte que dans les premiers instants de la réaction.
- par l'hypothèse que l'augmentation de k_2 coop avec le pH ne serait pas due à une catalyse basique généralisée mais à une catalyse basique spécifique, par un anion comme l'anion thiolate ou l'anion imidazolate que l'on ne fait d'habitude jamais intervenir.

.../...

2. La relation(7) peut s'écrire de la manière suivante:

$$Y = k'_2 \left[1 + \frac{K_{aSH}}{[H_3O^+]} \right] = k_{2S^{\ominus}} \cdot K_{aSH} \frac{1}{[H_3O^+]} + k_2 \text{ coop} \quad (8)$$

et l'on peut porter sur un graphique la quantité Y en ordonnée et les valeurs de $\frac{1}{[H_3O^+]}$ en abscisse. On obtient ainsi une

droite (fig.4) avec une assez bonne précision sauf pour le dernier point (pH = 8,2) dont les déterminations expérimentales sont difficiles. L'ordonnée à l'origine de cette droite donne la valeur de $k_2 \text{ coop}$ supposé constant, tandis que sa pente permet de déterminer $k_{2S^{\ominus}}$.

On obtient ainsi pour $k_2 \text{ coop}$ la valeur de $30 \text{ l.mol}^{-1}.\text{min}^{-1}$ qui n'est pas absurde, mais $k_{2S^{\ominus}}$ prend celle de $1000 \text{ l.mol}^{-1}.\text{min}^{-1}$ tout à fait en désaccord avec la loi de Brönstedt établie dans la littérature et avec le pouvoir catalytique des autres mercaptobenzimidazoles.

On peut expliquer ce résultat comme précédemment::

- par un schéma cinétique inexact,
- par la variation de $k_2 \text{ coop}$ avec le pH qui implique que la relation (8) n'est plus représentée par une droite,
- par l'introduction d'une hypothèse supplémentaire qui consisterait à dire que le mercaptométhylbenzimidazole en plus d'une catalyse coopérative serait caractérisé, par un anion thiolate possédant une nucléophilie fortement accrue pour une raison inconnue.

Nous devons signaler l'importance, dans ces interprétations de la précision dans la détermination du pK_{aSH} . Une variation de 0,2 unité modifie profondément les équations et les courbes définies précédemment. Les valeurs que nous donnons ont été obtenues par plusieurs essais et à deux concentrations différentes.

.../...

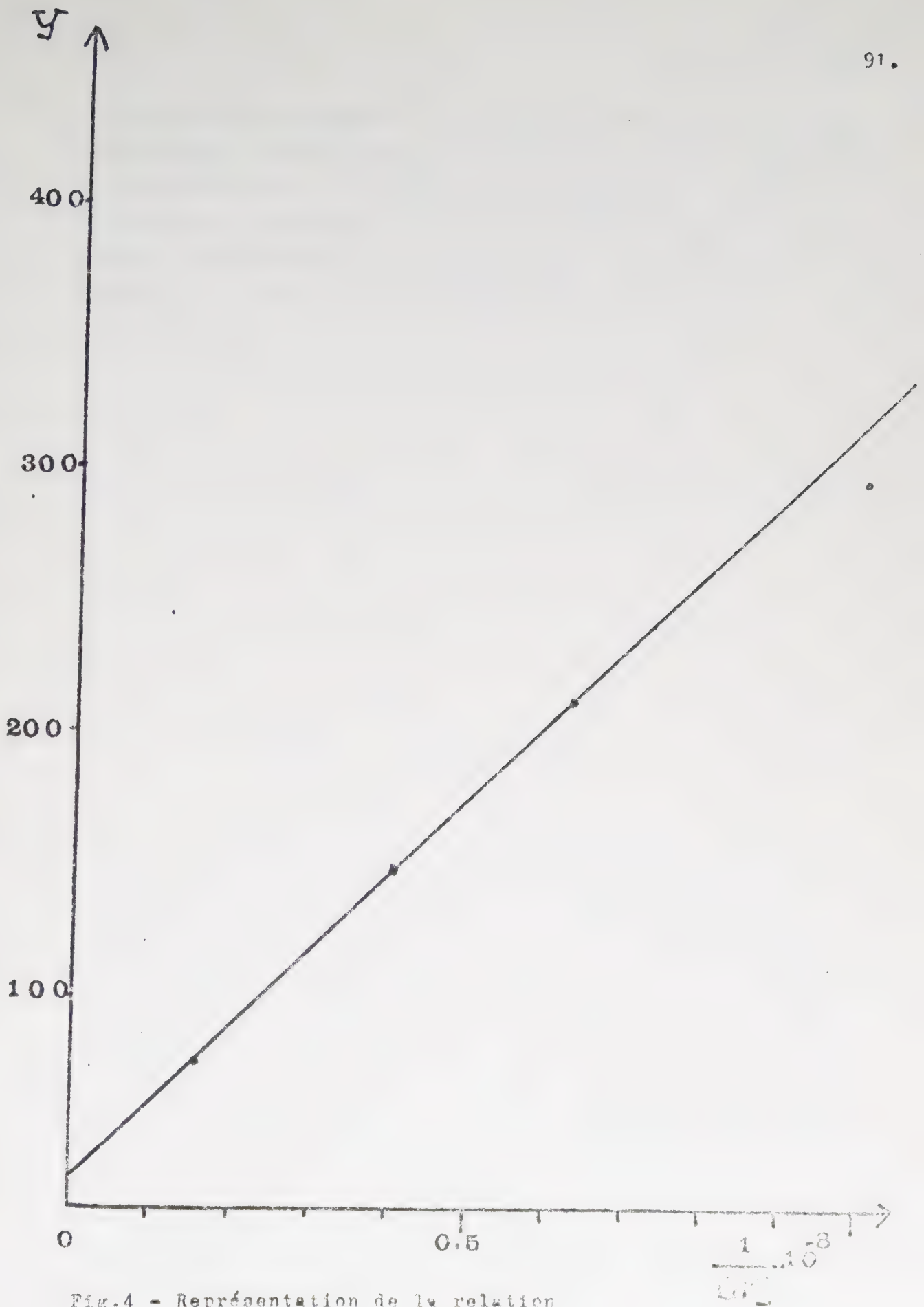


Fig. 4 - Représentation de la relation

$$Y = k'2 \left[1 + \frac{K_{SH}}{[H_3O^+]} \right] = k_{2S^{\ominus}} \cdot K_{a_{SH}} \frac{1}{[H_3O^+]} + k_{coer}$$

Néanmoins nous pensons qu'il serait préférable de recouper ces résultats par des mesures à partir d'une autre méthode que la potentiométrie. Il est nécessaire, également, de vérifier ces données à une grande dilution (donc en évitant toute oxydation), l'association des benzimidazoles pouvant retarder l'ionisation des différentes fonctions.

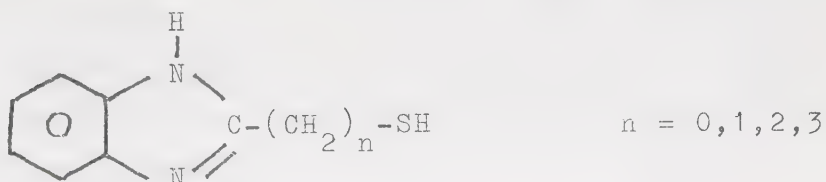
o o

o

C O N C L U S I O N

EFFET COOPERATIF DE DEUX FONCTIONS PRESENTES DANS UN MONOMERE

La synthèse des benzimidazolylthiols de formule générale
VII



a permis d'étudier leurs propriétés catalytiques sur l'hydrolyse de l'acétate de p-nitrophényle. Les résultats découlent de calculs effectués à partir d'une cinétique simple appliquée généralement dans la littérature; elle suppose en particulier que la partie lente du processus catalytique est la première étape. Dans cette hypothèse la vitesse d'hydrolyse s'exprime par les relations suivantes:

$$\begin{aligned} V = k'_1 [\text{ester}] &= k'_2 [\text{catalyseur}]_{\text{initiale}} [\text{ester}] \\ &= k_2 [\text{catalyseur}]_{\text{réelle}} [\text{ester}] \end{aligned}$$

Dans le cas des mercaptobenzimidazoles, cette loi cinétique n'est applicable qu'au début de la réaction, par la suite elle en diffère très sensiblement.

L'analyse des résultats montre que pour $n = 0, 2, 3$, le

le pouvoir hydrolytique est dû à une simple catalyse nucléophile de l'anion thiolate. Elle permet de définir pour chacun des composés une constante de vitesse spécifique $k_{2S^{\ominus}}$ de l'ordre de $300 \text{ l.mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ indépendante du pH. Cette valeur est proche de celle calculée par la relation de Brönstedt établie par OGILVIE et coll.⁽²⁰⁾ dans un solvant légèrement différent et qui s'exprime par $\log k_2 = 0,38 \text{ pK}_{aSH} - 0,75$.

Par contre pour le composé défini par $n = 1$; on trouve des points nettement au-dessus de la droite de Brönstedt et dont les valeurs varient assez fortement avec le pH. La constante de vitesse d'hydrolyse $k_{2S^{\ominus}}$ (>1000) très nettement supérieure à celle des autres composés (5 à 6 fois) permet de faire l'hypothèse de l'existence d'une catalyse multifonctionnelle de la molécule neutre. Cette éventualité traitée selon la cinétique simplifiée définie précédemment ne permet pas de prouver de manière nette et précise l'existence d'un tel processus catalytique.

En effet lorsque l'on cherche à définir une constante spécifique coopérative $k_2 \text{ coop}$, on aboutit à des résultats très différents selon la manière dont on utilise les relations mathématiques établies.

On obtient soit:

- $k_2 \text{ coop}$ de l'ordre de 200 mais non constant avec le pH si on utilise une valeur de $k_{2S^{\ominus}}$ de l'ordre de $250 \text{ l.mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ suivant la relation de Brönstedt.
- $k_2 \text{ coop} = 4.10^6 [\text{OH}^{\ominus}]^{0,72}$ difficile à expliquer par un mécanisme défini.
- $k_2 \text{ coop}$ de l'ordre de $30 \text{ l.mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ est constant;
 $k_{2S^{\ominus}}$ autour de $1000 \text{ l.mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ est constant, mais très nettement en dehors de la droite de Brönstedt.

L'incohérence de ces résultats conduit à faire certaines hypothèses permettant de les expliquer:

- la cinétique appliquée n'est peut-être pas appropriée à ce genre de composés et on doit envisager des relations plus complexes.

.../...

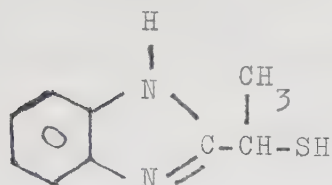
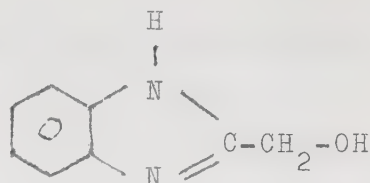
Pour avoir une meilleure interprétation, il paraît nécessaire d'étendre les mesures sur une gamme de pH plus vaste en faisant varier d'autres facteurs comme la concentration en monomère.

Les résultats obtenus pour ce benzimidazole particulier peuvent être comparés à ceux de certains composés synthétisés par F.SCHNEIDER et coll. comme le mercaptométhyl-4 imidazole ou le peptide Ac-Cys- γ -Abu-His- γ -Abu-Asp-OH qui ont été caractérisés par les constantes k_2^{S} respectives de 2400 et 1900 l.mol⁻¹ min⁻¹ à pH = 8 et des pK_{aSH} de 9,5 et 9,1. Cependant dans ces deux cas cette constante ne signifie rien, car d'une part le catalyseur n'est pas l'ion thiolate et d'autre part, ils négligent l'influence de l'imidazole qui est catalyseur nucléophile fort. Si on se rapporte aux constantes k'_2 que l'on peut calculer à partir des constantes k'_1 publiées (21), on trouve des valeurs inférieures (5 à 6 fois plus petites) à celles que nous avons trouvées pour le mercaptométhyl-2 benzimidazole. Il faut noter qu'ils ont opéré avec des concentrations 10 fois plus fortes de catalyseur. Par ailleurs leur interprétation est également celle d'un effet coopératif de la molécule neutre et ils utilisent des calculs et relations assez voisines des nôtres sans toutefois faire intervenir une catalyse basique auxiliaire.

Cependant quel que soit le mécanisme, le fait important est d'avoir mis en évidence le phénomène suivant: lorsque l'on associe dans une molécule une fonction SH et un noyau benzimidazole séparés par un assemblage atomique non conjuguant, il apparaît pour une certaine longueur de cet édifice intermédiaire une augmentation du pouvoir catalytique que l'on peut attribuer à l'effet coopératif des deux fonctions, superposé à la catalyse nucléophile imidazolique et de l'ion thiolate. La résultante de ces effets donne un pouvoir catalytique assez élevé mesurable pour chaque pH par la constante k'_2 qui se révèle supérieure d'environ 6 à 7 fois (à pH = 8) à celle d'un ion thiolate et plus de 100 fois à celle des fonctions mises en jeu considérées isolément.

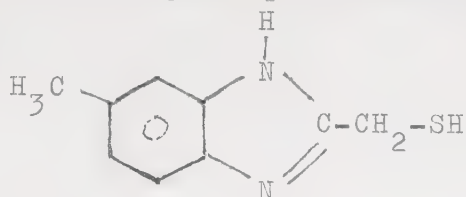
Cette propriété semble due à la relation très étroite entre l'acidité du groupe thiol et la basicité de l'azote trigonal.

L'intensité du pouvoir catalytique peut donc être détruit si l'on change le rapport entre ces deux grandeurs sans modifier la distance entre les deux fonctions comme le montre la synthèse du composé VII_a qui n'a plus que l'activité d'un thiol simple ou celle de l'hydroxyméthyl-2 benzimidazole équivalent à un benzimidazole isolé.

VII_a

hydroxyméthyl-2 benzimidazole.

Par contre si on introduit un groupe méthyle sur le noyau aromatique en position 5 on n'observe pas de modification notable de la réactivité dans le composé VII_c (par rapport à VII n = 1) car les pK_a restent pratiquement inchangés (tableau XIX).

VII_c

Avec une interprétation cinétique similaire, on retrouve même des valeurs ou relations identiques pour k_2 coop pour autant qu'elles aient une signification quelconque.

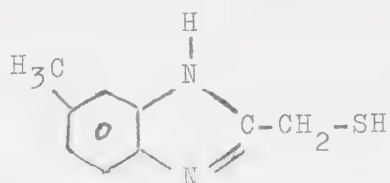
Ce résultat est très important car il permet de penser qu'une telle molécule transformée par exemple en monomère vinylique conservera dans un polymère ces mêmes propriétés catalytiques.

o o

o

pH	7,6	7,8	8	8,2
k_1	314,2	397,6	538,5	
k'_2	151,4	189,7	254,2	
α_{S^-}	0,111	0,1659	0,239	0,3335
k_{2S^-}	1364	1143	1063	
$k_{2coop.}$	139,6	178,24	256,05	
$\log k_2$	2,14	2,25	2,40	
$k_2 / [OH^-]$	23,8	19,2	17,4	

Tableau XIX - Constantes de vitesse d'hydrolyse de:

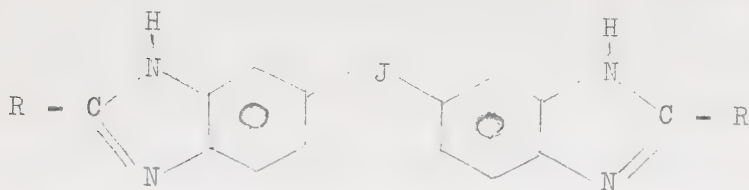


CONCLUSION GENERALE.

Nous avons effectué ce travail sur les propriétés des monomères en essayant d'atteindre deux objectifs.

Le premier était de déterminer si une molécule formée de deux parties hétérocycliques identiques possédait une réactivité bilatérale suffisante pour donner des enchaînements macromoléculaires à partir de ses divers sites réactionnels.

En préparant les bibenzimidazoles-5,5'



dans lesquels J est une fonction bivalente ou une liaison simple et R un substituant alcoyle, nous avons montré l'existence d'une biréactivité importante de deux façons différentes :

- les réactions sur l'azote trigonal à l'aide d'agents alcoylants comme le p.toluènesulfonate de méthyle ne conduisent pratiquement qu'à des sels biquaternaires sans que l'on puisse, dans la plupart des cas, isoler des quantités appréciables de produit de monoalcoylation. Une jonction conjuguant comme la liaison simple diminue apparemment la réactivité d'une partie de la molécule lorsque l'autre est alcoylée, car c'est le seul cas où l'on peut obtenir une faible quantité de monosel. Par contre, une liaison qui isole électriquement les deux parties provoque une augmentation de cette réactivité, peut-être par un effet de champ externe.

.../...

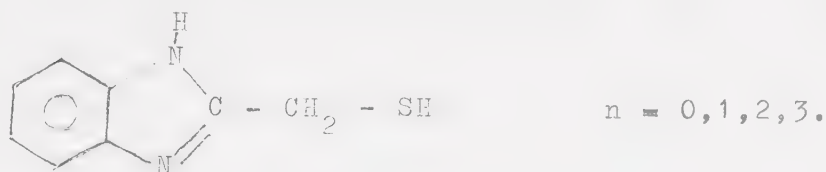
- les condensations du type Knoevenagel des sels quaternaires et d'aldéhydes aromatiques indiquent une légère différence de vitesse de réaction entre les deux parties de la molécule. Elle est insuffisante pour isoler le produit de monocondensation mais elle montre que l'attaque ne se fait pas simultanément sur les deux côtés à la fois.

Les études spectroscopiques effectuées sur les composés conjugués ainsi obtenus permettent de détecter des différences même très faibles dans le pouvoir conjuguant des jonctions. Cette aptitude de la liaison est importante car elle contribue à modifier les propriétés d'un polymère résultant.

La conclusion est que des monomères bibenzimidazoliques sont utilisables dans des réactions de polycondensation et qu'il est possible, dans une certaine mesure, de prévoir une partie des propriétés du polymère final.

Le second objectif était de voir comment, dans un monomère possédant deux sites fonctionnels non conjugués, les deux fonctions pouvaient coopérer pour donner au monomère et par la suite à un polymère des propriétés chimiques particulières. La propriété choisie a été le pouvoir catalytique sur l'hydrolyse des esters par suite de l'importance croissante de la catalyse homogène.

L'examen des groupes fonctionnels présents dans les enzymes et les travaux antérieurs nous ont conduit à faire la synthèse de benzimidazolylthiols.



Les essais cinétiques suivis par spectroscopie U.V. ont été interprétés de la manière classique qui n'est peut-être pas la meilleure pour ce genre de composés.

- pour $n = 0, 2, 3$ on observe simplement une catalyse nucléophile de l'ion thiolate correspondant à la relation de Brönstedt établie par certains auteurs :

$$\log k_2 = 0,38 \text{ pK}_{\text{SH}} - 0,75.$$

- par contre le produit $n = 1$ se distingue par un effet catalytique nettement plus élevé qui ne peut pas être dû à un ion thiolate. Il semble plutôt provenir d'une catalyse multifonctionnelle entre la fonction thiol et le cycle imidazole, la fonction sulfhydryle jouant le rôle de nucléophile et le cycle celui de catalyseur basique spécifique nécessaire pour arracher le proton - SH au moment de l'attaque sur le substrat. Il n'a cependant pas été possible de donner une expression de la vitesse exprimant sans ambiguïté ce phénomène car on doit faire intervenir une catalyse basique supplémentaire. La relation obtenue :

$$V_{\text{catalyse}} = 4.10^6 [\text{OH}^\ominus]^{0,72} [\text{catalyseur}] [\text{ester}]$$

demande une étude plus approfondie pour en expliquer le mécanisme. D'après les valeurs des constantes de vitesse obtenues, ce composé apparaît comme le catalyseur neutre (pH 7 à 8) le plus actif dans l'hydrolyse de l'acétate de p.nitrophényle.

Cette partie du travail montre donc qu'une fonction thiol et un cycle imidazole de force acide et basique appropriée, et pouvant se placer à proximité l'un de l'autre, peuvent coopérer catalytiquement.

Comme le composé dérivé du précédent par une méthylation en 5 présente à peu près les mêmes caractéristiques, il est possible d'extrapoler leurs propriétés à un polymère obtenu à partir d'un vinyl-5 benzimidazolylthiol introduit sous la forme d'un gel dans une solution d'ester.

En conclusion, l'étude préalable de certains monomères de polycondensation ou de polymérisation permet d'orienter la synthèse des polymères vers des enchaînements possédant des propriétés très particulières comme la stabilité thermique, la délocalisation électronique ou le pouvoir catalytique.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - SYNTHESE DES TETRAMINES

I.1 - Diamino-3,3' benzidine

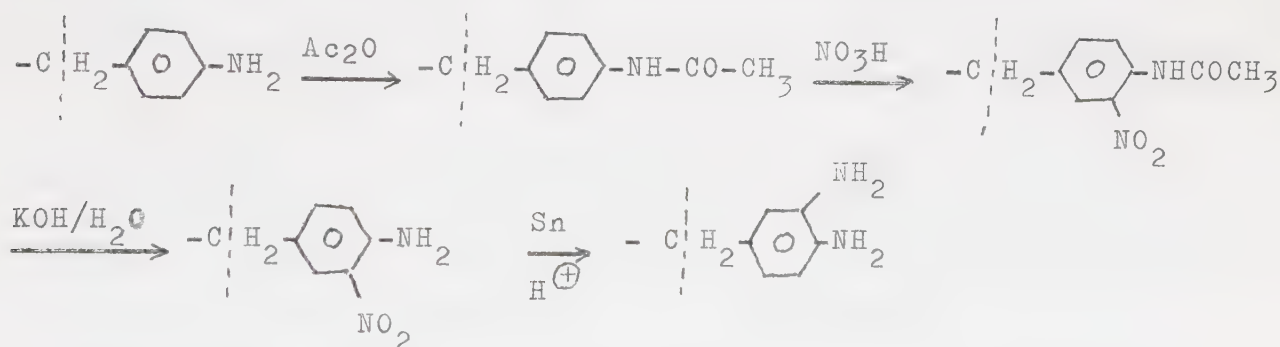
Produit commercial préalablement purifié par cristallisation dans un mélange n-butanol-pyridine. Après lavage à l'acétone, on obtient des cristaux rougeâtres.
F = 177-178°C.

Analyse $C_{12}H_{14}N_4$

Calculé %:	C = 67,29	H = 6,54	N = 26,17
Trouvé %:	67,18	6,53	26,84

I.2 - Synthèse du tétraamino-3,3',4,4' diphénylméthane

Cette base s'obtient à partir du diamino-4,4' diphénylméthane commercial en utilisant le processus réactionnel suivant:



-2.1. Diacétamido-4,4' diphénylméthane

On ajoute par petites portions 0,2 mole (38 g) de diamine dans 100 ml d'anhydride acétique additionné d'une goutte d'acide sulfurique concentré. Réaction violente. Après refroidissement on verse dans l'eau froide.

Recristallisation dans l'acide acétique.

F = 236°-237°C

Rendement = 85%

.../...

-2.2.Dinitro-3,3',diacétamido-4,4' diphénylméthane (²)

A 350 ml d'anhydride acétique on ajoute 37 ml d'acide nitrique 70%(densité 1,48) de façon à maintenir la température inférieure à 25°. Lorsque cette addition est complète, on ajoute par petites portions 0,1 mole (25 g) de diacétamido-4,4' diphénylméthane à température inférieure à 20° durant 1 heure. On précipite dans un mélange eau-glace. Le nitroacétamide jaune formé est cristallisé dans l'acide acétique.

F = 262°C

Rendement = 80%.

-2.3.Dinitro-3,3', diamino-4,4' diphénylméthane

Par léger chauffage de 0,05 mole (18g6) du produit précédent avec 0,1 mole de potasse et 200 ml d'alcool on précipite petit à petit au bain-marie le dinitro-3,3' diamino-4,4' diphénylméthane. Il cristallise en aiguilles rouges dans l'alcool.

F = 228° à 232°C

Rendement = 70%

-2.4.Tétraamino-3,3',4,4' diphénylméthane (³)

A 0,069 mole (20g) du produit précédent dans 160 ml d'acide chlorhydrique concentré, on ajoute en refroidissant à 0° 40 g d'étain par petites portions. Un court chauffage au bain-marie (1/2 h.) suffit à terminer la réduction. La solution est rendue alcaline par addition de soude concentrée tout en refroidissant énergiquement. Le précipité contenant encore de l'étain est essoré et lavé plusieurs fois à l'eau bouillante. Le produit de réduction cristallise par refroidissement de la solution aqueuse en plaquettes incolores qui brunissent à l'air. Recristallisation dans l'eau ou le benzène.

F = 137°-138°C (identique à la littérature) Rendement = 50%

I.3 - Synthèse de la tétraamino-3,3',4,4' diphénylsulfone.

Cette amine est obtenue à partir de la dichloro-4,4' diphénylsulfone commerciale après nitration, puis réduction successives.

-3.1.Dinitro-3,3' dichloro-4,4' diphénylsulfone (¹)

On dissout 20 mmoles (5,6g) de dichloro-4,4' diphénylsulfone commerciale dans 25 ml d'acide sulfurique concentré, puis on ajoute un volume identique d'acide nitrique (densité = 1,49) et on chauffe 1 heure au bain-marie.

Pendant le chauffage le contenu du ballon évolue vers une bouillie cristalline. Par précipitation dans un mélange eau-glace on obtient un produit complètement séparé; Recristallisation dans l'acide acétique en aiguilles blanches.

F = 202°C

Rendement = 99%

.../...

-3.2.Dinitro-3,3' diamino-4,4' diphénylsulfone

On chauffe durant 6 heures à 150° à l'autoclave, 10 mmoles du produit précédent dans 20 ml d'ammoniac alcoolique. Il précipite de grands octaèdres jaunes bien construits.

F = 309°C

Rendement = 80%

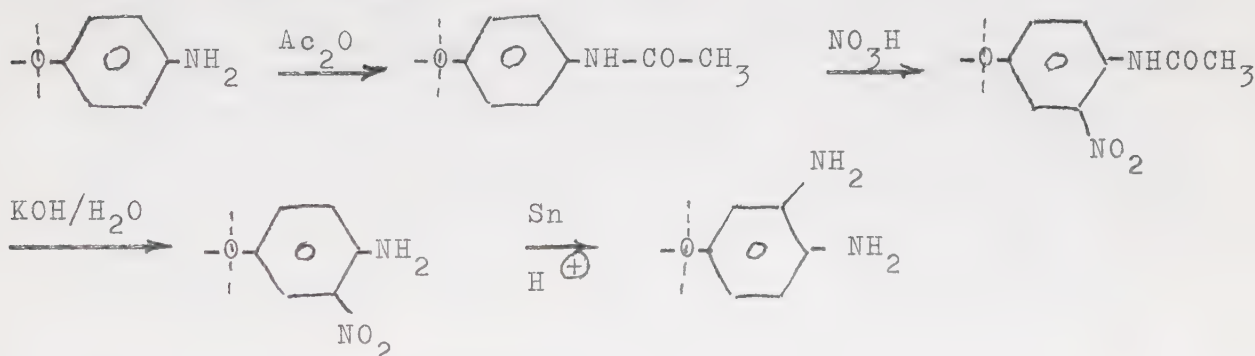
-3.3.Tétraamino-3,3',4,4' diphénylsulfone

On mélange et agite mécaniquement 11 ml d'acide chlorhydrique concentré et 4g,7 de chlorure d'étain, puis on ajoute par petites portions 4 mmoles (1g,35) du composé 3.2. en maintenant la température inférieure à 40°. Agitation supplémentaire à 70° durant 2-3 heures d'ici que le chlorhydrate précipite au fur et à mesure. On refroidit à 0° et on laisse reposer environ 2 heures à 0°. On essore le produit cristallin, on le dissout dans 25 ml d'eau et tout en refroidissant, on neutralise par la potasse. On recristallise enfin dans l'alcool bouillant en aiguilles mordorées.

F = 180°C(identique à la littérature). Rendement = 60%.

I.4 - Synthèse du tétraamino-3,3',4,4' diphényléther.

Cette amine est obtenue à partir de la p-oxydianiline d'après le schéma réactionnel suivant (2)

-4.1.Diacétamido-4,4' diphényléther

A une solution de 0,7 mole(140g) de p-oxydianiline dans 500 ml d'acide acétique glacial, on ajoute goutte à goutte 1,6 mole(173g)d'anhydride acétique, à une allure telle que la température soit maintenue à 50°-60°. Durant une heure supplémentaire, on porte la température à 90-100° et on laisse reposer la solution durant une nuit. Le précipité est filtré et séché.

F = 227°-228°C

Rendement = 90%

-4.2.Dinitro-3,3'diacétamido-4,4'diphényléther

A 700 ml d'anhydride acétique, on ajoute 95 ml d'acide nitrique à 70% de façon à maintenir la température inférieure à 25°.Lorsque cette addition est complète,on ajoute par petites

portions 0,265 mole (75 g) du composé 4.1. en maintenant la température autour de 15°-20°. Lorsque l'addition est complète, le précipité jaune est versé rapidement dans 3 litres de mélange 1:1 eau-glace.

Rendement quantitatif.

F = 211°-214°C.

-4.3. Dinitro-3,3', diamino-4,4' diphényl'éther

A une bouillie de 0,53 mole (199 g) de dinitrodiacétamido dans 1,3 l. de méthanol, on ajoute goutte à goutte et sous agitation vigoureuse une solution de 84 g de potasse dans 300 ml de méthanol. Un supplément de 56 g de potasse est ajouté et le mélange agité 2 heures supplémentaires. On verse alors le mélange dans 2,5 litres d'eau ce qui donne un précipité rouge. On filtre. Recristallisation dans l'éthanol.

F = 178,5° - 179,5°C

Rendement = 85%

-4.4. Tétraamino-3,3',4,4' diphényl'éther

En agitant vigoureusement, on mélange 240 g de chlorure d'étain à 500 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on ajoute par petites portions 0,16 mole (46,4 g) du produit précédent. On maintient la température autour de 60-70°C durant environ 3 heures. Le mélange est refroidi à -10° et le chlorhydrate rose précipité est filtré. On dissout ce dernier dans 300 ml d'eau chaude environ, puis on ajoute un volume égal d'acide chlorhydrique. Par refroidissement, on obtient des aiguilles blanches de chlorhydrate. Le tétrachlorhydrate ainsi obtenu, est dissous dans l'eau et cette solution est versée lentement, sous refroidissement, dans une solution de soude 4 N. Le précipité gris blanc de tétramine est filtré, lavé à l'eau et séché. Recristallisation dans le propanol.

F = 153°C (identique à la littérature). Rendement = 70%

II - SYNTHESE DES BIZIMIDAZOLES

II-1. -Bi-(méthyl-2 benzimidazole)-5,5'

Formule I où R = CH₃ -(J)- = liaison simple

Première méthode: On chauffe au reflux pendant 24 h. un mélange de 10 mmoles (2,14g) de dianino-3,3' benzidine et de 25 ml d'acide acétique à 90%. Après refroidissement, on neutralise avec de l'ammoniaque. Le solide est essoré et recristallisé dans la pyridine. Cristaux blancs.

F = 350°C

Rendement = 80%

Analyse : C₁₆H₁₄N₄

Calculé %: C = 73,28 H = 5,34 N = 21,37

Trouvé %: 72,61 5,33 21,37

.../...

Seconde méthode: On chauffe au reflux pendant deux heures une solution contenant 10 mmoles (2,14g) de diamino-3,3' benzidine, 3 mld'acide acétique et 13 ml d'acide chlorhydrique 4 N. Après refroidissement, on précipite par l'ammoniaque. Le produit blanc obtenu dans ces conditions contient des quantités importantes d'eau. Pour l'en débarrasser, on le redissout dans la pyridine d'où il reprécipite spontanément au bout de 10 minutes. Il est alors définitivement recristallisé dans un mélange pyridine-benzène. C'est un produit blanc, hygroscopique, qui peut être séché sous vide à 150°

Rendement = 60%.

II-2-Bibenzimidazole-5,5'

Formule I où R = H -(J)- = liaison simple.

On utilise la seconde des deux méthodes précédemment décrites en remplaçant l'acide acétique par 8 ml d'acide formique. Après 4 h. de reflux, le produit est précipité par l'ammoniaque et on le recristallise dans l'alcool à 95%.

F = 290°-292°C

Rendement = 85%

Analyse $C_{14}H_{12}N_4Cl_2$: (sous forme de chlorhydrate)

Calculé %:	N = 18,24	Cl = 23,13
Trouvé %:	18,37	23,51

II-3 -Bi-(éthyl-2 benzimidazole)-5,5'

Formule I où R = C_2H_5 et -(J)- = liaison simple.

Même procédé reproduit avec 4 ml d'acide propionique. Le solide blanc obtenu est recristallisé dans un mélange eau-éthanol 50-50.

F = 310°C

Rendement = 76%

Analyse $C_{18}H_{18}N_4$:

Calculé %:	C = 74,48	H = 6,21	N = 19,31
Trouvé %:	73,81	6,67	19,19

- On suit un mode opératoire analogue pour réaliser les divers bibenzimidazoles de formule I à partir des trois autres tétramines.

Le tableau suivant donne les solvants de cristallisation, les points de fusion, les rendements et les résultats de l'analyse des bibenzimidazoles de formule I.

.../...

-(J)-	R	Solvants de recristallisation	Point de fusion	Rend.t.	Analyse				
					C% Calc. Tr.	H% Calc. Tr.	N% Calc. Tr.	Cl% Calc. Tr.	S% Calc. Tr.
-CH ₂ -	H	chlorobenzène	246°C	70%			17,45	22,12	
	CH ₃	acétonitrile	295°C	60%	73,91 73,25	5,80 5,70	20,29 20,24	22,03	
-SC ₂ -	H	eau	>350°C	70%			18,79 18,94		10,73 10,65
	CH ₃	alcool 10%	195°C	70%			17,18 17,17		9,81 9,71
-O-	H	eau	150°C	60%	67,2 67,0	4,00 3,96	22,4 22,35		
	CH ₃	éthanol	175°C	60%	69,02 69,0	5,04 4,9	20,14 19,64		

Bibenzimidazoles-5,5'
Formule I

II - 4- Bi-(diméthyl-1,2 benzimidazole)

Formule II où $R = CH_3$ et $-(J)-$ = liaison simple.

On dissout 10 mmoles (2,62g) de bi-(méthyl-2 benzimidazole) dans 50 ml d'alcool absolu contenant 15 ml de soude à 35%. Après filtration, on refroidit à 0°C et, sous vive agitation, on ajoute goutte à goutte 5 ml de sulfate de méthyle fraîchement distillé. On laisse réagir pendant 1 heure et on précipite le produit recherché en ajoutant un excès d'eau. On obtient ainsi une forme hydratée qui peut être recristallisée dans un mélange eau-alcool. L'eau est finalement éliminée par séchage prolongé sous vide. Comme il s'agit en fait d'un mélange d'isomères II_{a,b,c}, le point de fusion du réactif n'est pas bien défini.

Rendement = 50%.

Analyse $C_{18}H_{18}N_4$:

Calculé %: C = 74,48 H = 6,21 N = 19,31
 Trouvé %: 74,00 6,01 19,63

Picrate $C_{24}H_{21}O_7N_7$:

Calculé %: N = 19,96
 Trouvé %: 19,68

Les bi-(diméthyl-1,2 benzimidazoles) relatifs aux jonctions $-(J)- = SO_2$ ou CH_2 sont préparés de façon analogue. Le tableau suivant donne les solvants de cristallisation, les rendements et les résultats de l'analyse de ces produits. Leurs points de fusion également ne sont pas bien définis puisqu'il s'agit en fait d'un mélange de trois isomères.

-(J)-	Solvants de cristallisation	Rend ^t .	Analyse			
			C% Calc. Tr.	H% Calc. Tr.	N% Calc. Tr.	S% Calc. Tr.
-CH ₂ -	Benzène ou Toluène	60%	75,00	6,5	18,42	
			74,9	6,3	18,55	
-SO ₂ -	Acétonitrile	60%			15,81	9,04
					15,22	9,15

Bi-(diméthyl-1,2 benzimidazoles)

Formule II

.../...

II-5 -Synthèse de l'isomère II_a :bi-(diméthyl-1,2 benzimidazole-5,5' (3¹))

La préparation sélective de cet isomère se fait en plusieurs étapes successives.

-5.1-Diacétylbenzidine

On ajoute par petites portions 0,2 mole (36 g) de benzidine dans 100 ml d'anhydride acétique additionné d'une goutte d'H₂SO₄ concentré. La réaction est très violente. Après addition, on termine la réaction au bain-marie. Après refroidissement, on verse dans la glace et on neutralise par l'ammoniaque. On filtre et sèche sous vide.

-5.2.-Dinitro-3,3' diacétylamino-4,4' benzidine

Dans un bécher, avec agitation et thermomètre, on verse 120 ml d'acide nitrique fumant. On refroidit à -10°, -20° par une forte réfrigération extérieure et, sous agitation vigoureuse, on ajoute assez rapidement par petites fractions 0,1 mole (24 g) de diacétylbenzidine. Veiller à ce que la température ne dépasse pas -10°. A la fin, on agite encore pendant une demi-heure à -10°, puis on laisse la température s'élever à 0°. On verse alors sur de la glace pilée, laisse revenir à la température ordinaire et filtre sur verre fritté. Le produit ne fond pas au banc de Köfler.

-5.3.-Dinitro-3,3' benzidine

On mélange 50 ml d'alcool absolu, 20 ml d'eau et 80 ml d'acide sulfurique concentré. Dans ce mélange on introduit 0,05 mole (15g) du produit précédent. Tout se dissout en donnant une coloration rouge; on porte au bain-marie durant une à deux heures. Le sulfate de l'amine précipite et le liquide s'éclaircit. Après refroidissement, on verse dans de la glace, neutralise par l'ammoniaque et filtre sur verre fritté. On lave au méthanol et sèche sous vide à 80°C. On peut à la rigueur cristalliser dans un mélange pyridine-eau.

F = 275°C Très soluble dans l'acétone (idem dans la littérature)

-5.4.-Dichloro-4,4' dinitro-3,3' biphényle

On introduit 10 mmoles de dinitro-3,3' benzidine, par petites fractions et sous agitation, dans une solution de 1,5 g de nitrite de sodium dans 15 ml d'acide sulfurique concentré, à température inférieure à 20°, jusqu'à dissolution complète. On introduit un égal volume d'acide acétique en maintenant la température inférieure à 15°, puis on fait couler lentement le sel de diazonium à -10° dans une solution refroidie de 4 g de chlorure cuivreux dans 40 ml d'acide chlorhydrique. On filtre le précipité obtenu. Cristallisation dans le nitrobenzène en aiguilles rouges.

F = 237°C (idem dans la littérature) Rendement = 80%

.../...

III- PREPARATION DES SELS QUATERNAIRES

III-1.- Bis-méthylsulfate de bi-(triméthyl-1,2,3 benzimidazolium)-5,5'.

Formule IV où $R = CH_3$; $-(J)-$ = liaison simple et



Première méthode: On met en contact direct 10 mmoles de bi-(diméthyl-1,2-benzimidazole) et 22 mmoles de sulfate diméthyl-lique fraîchement distillé. La réaction commence immédiatement et on l'achève en chauffant doucement au bain-marie. Recristallisation dans le méthanol.

Rendement = 25%.

Seconde méthode: Des quantités de réactifs égales aux précédentes sont dissoutes dans 10 ml de nitrométhane et le mélange est chauffé au bain-marie pendant 1 heure. Après refroidissement, on isole le solide formé et on le recristallise dans le méthanol.

F = 318°C

Rendement = 25%

Analyse: $C_{22}H_{30}S_2O_8N_4$

Calculé %: C = 48,71 H = 5,53 S = 11,80 N = 10,33

Trouvé %: 48,99 5,47 11,80 10,49

III-2.- Bis-iodure de bi-(triméthyl-1,2,3 benzimidazolium)-5,5'.

Formule IV où $R = CH_3$; $-(J)-$ = liaison simple et $X^- = I^-$

Première méthode: A une solution de 10 mmoles de II dans 10 ml de nitrométhane, on ajoute 2 g d'iodure de méthyle. On porte au bain-marie à 80°C pendant deux à trois heures et après refroidissement, on sépare les cristaux qui se sont formés. Recristallisation dans l'alcool absolu.

Rendement = 70 %

F = 344°C

Seconde méthode: On obtient le même produit en chauffant à 130°C en tube scellé, pendant trois heures, la base II et l'iodure de méthyle. Quelles que soient les proportions des deux réactifs, le dérivé qui est finalement isolé est toujours le sel biquaternisé.

Analyse: $C_{20}H_{24}N_4I_2$

Calculé %: C = 41,81 H = 4,18 N = 9,76 I = 44,25

Trouvé %: 41,69 4,30 9,83 43,02

III-3.- Bis-paratoluènesulfonate de bi-(triméthyl-1,2,3 benzimidazolium)-5,5'.

Formule IV où $R = CH_3$; $-(J)-$ = liaison simple et



A une solution contenant 10 mmoles de bi-(diméthyl-1,2 benzimidazole) dans 5 ml d'alcool absolu, on ajoute 5 g de paratoluène

-5.5.-Bis-(méthylamino)-4,4' dinitro-3,3' biphényle (32)

Dans 48 ml d'alcool absolu, refroidi dans la glace, on fait barboter de la méthylamine sèche(gaz) jusqu'à prise de 0,3 mole (9 g) . La solution est mise dans un autoclave en acier inoxydable de capacité 100 ml et on y ajoute 16 mmoles (4,95 g) du produit précédent. On chauffe alors 6 h. à 180°.

Le mélange réactionnel, après refroidissement, est filtré et le produit lavé plusieurs fois avec 10 fois sa quantité d'alcool bouillant jusqu'à obtention d'une solution jaune clair. Après séchage, on a un produit microcristallin, rouge cerise, difficilement soluble dans les solvants organiques.

F = 270°C

Rendement = 60%

Analyse: $C_{14}H_{14}N_4O_4$

Calculé %:	C = 56,63	H = 4,66	N = 18,62
Trouvé %:	56,28	4,70	18,08

-5.6.-Bis-(méthylamino)-4,4' diamino-3,3' biphényle

Dans un ballon à 3 cols, avec thermomètre et agitation, on mélange 55 ml d'acide chlorhydrique concentré et 0,1 mole (23,6g) de chlorure stanneux. Dans cette solution, on ajoute peu à peu tout en refroidissant, 20 mmoles (5g) du produit précédent, de façon que la température reste inférieure à 40°. Après agitation supplémentaire de deux heures à 50°, on refroidit à 0° et laisse 2 heures à 0°. Le produit cristallin formé est essoré, dissous dans 125 ml d'eau, puis en refroidissant, on ajoute 30 g de KOH dans 70 ml d'eau jusqu'à forte réaction alcaline. Le précipité est essoré et lavé à l'eau jusqu'à réaction neutre, puis séché sous vide à l'obscurité et recristallisé dans le xylène.

F = 183°-185°C

Rendement = 41%

Analyse : $C_{14}H_{18}N_4$

Calculé %:	C = 69,36	H = 7,50	N = 23,13
Trouvé %:	69,36	7,48	23,14

La cyclisation de ce produit par la méthode de Phillips à l'aide d'acide acétique conduit au bi-(diméthyl-1,2 benzimidazole)-5,5'.

Analyse: $C_{18}H_{18}N_4$

Calculé %:	N = 19,31
Trouvé %:	19,38

.../...

sulfonate de méthyle. On porte au bain-marie durant 30 minutes, puis au bain d'huile à 140°C pendant deux à trois heures jusqu'à ce que le mélange prenne complètement en masse. Après refroidissement, le solide est séparé et recristallisé dans l'alcool absolu.

F = 318°-319°C

Rendement = 80%

Analyse: $C_{34}H_{38}S_2O_6N_4$

Calculé %:	C = 61,63	H = 5,74	S = 9,66	N = 8,45
Trouvé %:	60,90	5,89	9,72	8,39

Le tableau suivant (p.112) donne les caractéristiques des sels quaternaires réalisés de façon analogue pour les bibenzimidazoles des jonctions $-CH_2-$ et $-CO_2-$

IV - PREPARATION DES COMPOSES MONO et BISTYRYLIQUES

IV.1.- Dérivés styryliques quaternisés

D'une façon générale il suffit d'ajouter 200 mg de l'aldéhyde aromatique convenable à une solution contenant 100 mg de sel quaternaire dans 40 ml d'alcool absolu. Après addition d'une goutte de pipéridine, si nécessaire, le mélange est porté au reflux, au bain-marie, durant deux heures. Le produit recherché précipite au refroidissement. Il est isolé et recristallisé.

Nous avons utilisé cette méthode pour préparer les dérivés mono et bistyryliques dont les caractéristiques sont indiquées dans les deux tableaux (pages 113 et 114). Les dérivés mono ont été obtenus soit à l'état de méthylsulfate ou d'iode et les dérivés bis sous forme de tosylate.

IV.2.- Dérivé bistyrylique sous forme de base.

On peut obtenir un dérivé bistyrylique à partir des bi-(di-méthyl-1,2 benzimidazoles), bases de formule II. Dans ce cas, le produit qui résulte de la réaction de condensation bilatérale est un mélange de trois isomères.

On porte à reflux, pendant quatre heures, une solution contenant 10 mmoles de base II ($R=CH_3$) et 22 mmoles d'aldéhyde benzoïque dans 20 ml d'anhydride acétique. Au refroidissement il se forme un solide qui est recristallisé.

Bi-(méthyl-1 styryl-2 benzimidazole) mélange d'isomères

-(I)- = liaison simple.

Cristaux jaunes recristallisés dans le méthanol

F > 400°C λ_{max} (MeOH) = 365 nm Rendement = 40%

Analyse: $C_{32}H_{26}N_4$

Calculé %:	C = 82,76	H = 5,17	N = 12,07
Trouvé %:	82,00	6,08	12,06

.../...

-(J)-	R	X ⁻	Solvants de cristall.	Points de fusion °C	Rend. t.	Analyse		
						N% Calc. Tr.	S% Calc. Tr.	I% Calc. Tr.
-CH ₂ -	CH ₃	I ⁻	alc.absolu	334°	70%	9,52 9,60		43,19 43,17
	CH ₃	CH ₃ -Ph-SO ₃ ⁻	isopropanol	>350°	70%	8,30 8,28	9,47 9,40	
-SO ₂ -	CH ₃	SO ₄ CH ₃ ⁻	alc.absolu	>350°	30%	9,24 9,0	15,84 15,8	
	CH ₃	I ⁻	éthanol	>350°	70%	8,78 9	5,01 5,08	39,8 39,55
	CH ₃	CH ₃ -Ph-SO ₃ ⁻	alc.absolu	270°	80%	7,71 7,66	13,22 13,21	

SELS QUATERNAIRES V

Ar.	X ⁻	Solvants de cristall.	Points de fusion °C	Rend. t.	Analyse					
					C%	H%	N%	S%	Cl%	I%
					Calc. Tr.	Calc. Tr.	Calc. Tr.	Calc. Tr.	Calc. Tr.	Calc. Tr.
$-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_2$	SO_4CH_3^-	méthanol	257°	60%	59,25	6,17	10,37	7,90		
					58,48	6,98	10,35	7,95		
$-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	SO_4CH_3^-	éthanol	230°	60%	58,46	5,64	7,18	8,20		
					58,24	6,15	7,24	8,07		
$-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	I^-	éthanol		60%					8,63	31,10
									8,44	30,31

DERIVES MONOSTYRYLIQUES QUATERNISES VI

-(J)-	Ar	Solvants de cristall.	Points de fusion °C	Rend ^t	Analyse				
					C%	H%	N%	S%	Cl%
					Calc. Tr.	Calc. Tr.	Calc. Tr.	Calc. Tr.	Calc. Tr.
Liaison simple	-C ₆ H ₅	méthanol	344°	50%	68,73 68,84	5,49 5,72	6,68 6,69	7,63 7,63	
"	-C ₆ H ₄ Cl	éthanol	>400°	45%	63,51 63,72	4,85 5,49	6,17 5,94	7,06 7,12	7,83 7,68
"	-C ₆ H ₄ OCH ₃	méthanol	377°	50%	66,81 66,11	5,57 5,72	6,24 6,36	7,12 7,28	
"	-C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂	méthanol	>380°	60%	67,53 67,18	6,06 6,86	9,09 9,00	6,92 6,92	
-CH ₂ -	"	éthanol	160°	60%					
-SO ₂ -	"	alc. absolu	150°	60%			8,50 8,43	9,72 9,70	

DERIVES BISTYRIQUES QUATERNISES V

 X^- = anion p-toluènesulfonate.

V-SYNTHESE DES MERCAPTOBENZIMIDAZOLES

On utilise la méthode de cyclisation de Phillips en y apportant les deux modifications suivantes:

- d'une part utilisation d'un courant d'azote tout au long de la réaction pour éviter toute oxydation et, d'autre part addition d'un acide thiol avec un fort excès.

C'est ainsi que l'on porte sous reflux au bain d'huile à 130-140° durant une demi-journée et sous courant d'azote, un mélange de 10 mmoles de l'amine, 13 ml d'acide chlorhydrique 4N et 10 ml d'un acide thiol, variable selon les produits à obtenir. On laisse tiédir et précipite le produit dans de l'eau ammoniacale purgée d'azote. On recristallise dans un alcool.

L'amine utilisée est soit l'orthophénylènediamine pour les composés VII n=1,2,3 et VII a et b, soit la méthyl-4 orthophénylènediamine pour le composé VIIc.

Les acides thiols utilisés et existant dans le commerce sont respectivement l'acide thioglycolique (composés VII n=1 et VIIc), l'acide mercapto-3 propionique (composé VII n = 2), l'acide mercapto-2 propionique (composé VIIa).

L'acide γ mercaptobutyrique nécessaire à la synthèse du composé VII n = 3 a été préparé selon la méthode de SCHOTTE (29): des quantités équimoléculaires de γ butyrolactone et de thiourée sont agitées sous reflux durant 12 h. en présence d'acide bromhydrique (48% sol.aqueuse) avec 20% d'excès.

L'acide méthylmercaptoacétique utilisé pour le composé VIIb est préparé par méthylation de l'acide thioglycolique à l'aide du sulfate de méthyle en milieu basique. L'introduction du groupement méthyle a été contrôlée par résonance magnétique nucléaire:

	δ	
	ppm	
COOH :	11,77 ppm	
CH ₂ :	3,65 ppm	dans DMSO D ₆
CH ₃ :	2,58 ppm	

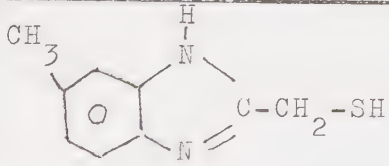
Le tableau suivant indique les points de fusion, rendement et résultats d'analyse des divers mercaptobenzimidazoles réalisés.

VI - CINETIQUE.

Les vitesses de réaction sont enregistrées à l'aide d'un spectrophotomètre BECKMANN DK-2A : cuves 1 cm, largeur de fente 0,05. Un thermostat à air assure une température constante de 30°.

- la concentration initiale en substrat (p.nitrophényl acétate) déterminée par pesée sur balance au 1/100 de mg est de 2.10^{-4} mole.l⁻¹.

.../...

	Point de fusion C°	Rend ^t	Analyse		
			C Calc.% Trouvé%	N Calc.% Tr. %	S Calc.% Tr. %
BIM-CH ₂ -SH VII n = 1	165°	80%	58,54 58,20	17,1 16,91	19,51 19,48
BIM-(CH ₂) ₂ -SH VII n = 2	207°	80%	60,67 60,03	15,73 15,66	17,98 17,88
BIM-(CH ₂) ₃ -SH VII n = 3	170°	80%	63,16 62,89	14,66 14,40	16,75 16,98
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{BIM}-\text{CH}-\text{SH} \\ \text{VII} \end{array}$	250°	80%		15,73 15,93	17,98 18,01
BIM-CH ₂ -SCH ₃ VII _b	165°	70%	61,02 60,75	15,82 15,72	18,08 18,01
	126°	60%	60,62 60,12	15,73 15,69	17,98 17,84

MERCAPTOBENZIMIDAZOLES

- le solvant est le mélange alcool 95°-eau à 10%.
- la solution est tamponnée par un mélange de phosphates 134mM, de force ionique $\mu = 0,268$.
- le pH est ajusté à une valeur déterminée entre 7,2 et 8,2.
- la concentration du catalyseur (introduit sous forme de base libre) déterminée par pesée sur balance au 1/100 de mg est de $2 \cdot 10^{-4}$ mole l^{-1} .

Tout juste avant chaque essai on mélange intimement le nitro-phénylacétate et le catalyseur. On les dissout dans l'alcool 95°, puis on ajoute le tampon. On suit la réaction à intervalles réguliers en déterminant au spectrophotomètre la concentration du phénate libéré à 405 nm.

Mesure des pK

Les chlorhydrates isolés ou pas (in situ) sont titrés par NaOH et les courbes sont enregistrées au pH-mètre et enregistreur Tacussel, à l'aide d'une burette automatique Tacussel.

BIBLIOGRAPHIE.

- (¹) F.ULLMANN et J.KORSELT.
Ber.40 641.
- (²) J.K.STILLE, J.R.WILLIAMSON et F.E.ARNOLD.
J.Polymer Sci (A) (1965) 3 , 1013.
- (³) J.MEYER et M.ROHMER.
Ber.33 254.
- (⁴) J.ARIENT et J.MARHAN-TAUBHOVA.
Coll.czech.chem.Comm.(1960) 25, 1602.
- (⁵) M.A.PHILLIPS.
J.chem.Soc.(1928) 172,2393,3134.
(1931) 1143.
- (⁶) K.J.MORGAN.
J.chem.Soc.(1961) 2343.
- (⁷) G.LEANDRI, A.MANGINI, F.MONTANARI et R.PASSERINI.
Gazz.chim.ital.(1955) 85,769.
- (⁸) M.GELUS et J.M.BONNIER.
J.Chim.phys.(1967)64,1602.
- (⁹) A.R.KATRITZKY.
Advances in heterocyclic chemistry
Acad.Press.ed.New-York vol.II (1963).

.../...

- (¹⁰) E.CLAR.
Aromatische Kohlenwasserstoffe.
Ed.J.Springer,Berlin (1952) 2ème ed.
- (¹¹) P.LOCHON, P.MEHEUX et J.NEEL.
Bull.Soc.chim.(1963) 4387.
- (¹²) J.METZGER, H.LARIVE, R.DENNILAUE, R.BARALLE et
C.GAURAT.
Bull.Soc.chim.(1964)2868.
- (¹³) P.LOCHON, P.MEHEUX et J.NEEL.
Bull.Soc.chim.(1968)1093.
- (¹⁴) A.BOUANANE.
Thèse en cours.
- (¹⁵) J.M.DOU et J.METZGER.
Bull.Soc.chim.(1966)3273.
- (¹⁶) M.L.BENDER.
Chem.Rev.(1960) 60,78.
- (¹⁷) M.L.BENDER et B.W.TURNQUEST.
J.am.chem.Soc.(1957) 79,1652,1656.
- (¹⁸) T.C.BRUICE et G.L.SCHMIR.
J.am.chem.Soc.(1957)79,1663.
(1958)80, 148.
- (¹⁹) T.C.BRUICE et R.LAPINSKI.
J.am.chem.Soc.(1958) 80,2265.
- (²⁰) J.W.OGILVIE, J.T.TILDON et B.S.STRAUCH.
Biochemistry (1964) 3, 754.
- (²¹) J.R.WHITAKER.
J.am.chem.Soc.(1962) 84,1900.

- (²²) F.SCHNEIDER.
Z.physiol.Chem.(1964) 338,131.
- (²³) E.KATCHALSKI, G.D.FASMAN, E.SIMONS, R.BLOUT,
F.R.N.GURD et N.L.KOLTON.
Arch.Biochem.Biophys.(1960) 88,361.
- (²⁴) J.C.SHEEHAN, G.B.BENNETT et J.A.SCHNEIDER.
J.am.chem.Soc.(1966) 88,3455.
- (²⁵) T.KUNITAKE et S.SHINKAI.
J.am.chem.Soc.(1970) 93, 4247
(1970) 93, 4256.
- (²⁶) T.KUNITAKE et S.SHINKAI.
Makromol.Chem.(1972) 151, 127.
- (²⁷) F.SCHNEIDER.
Z.physiol.Chem.(1967) 348, 1034.
- (²⁸) F.SCHNEIDER, E.SCHAICH et H.WENCK.
Z.physiol.Chem.(1968) 349, 1525.
- (²⁹) L.SCHOTTE.
Chem.Abstr.(1957) 51, 1838 h.
- (³⁰) F.FEIGL.
Spot Tests in organic analysis
Elsevier (1960) 6ème ed. p.242.
- (³¹) H.H.HODGSON et J.WALKER.
J.chem.Soc.(1933) 1621.
- (³²) G.I.BRAZ, I.E.KARDASH, V.V.KOPYLOV, A.F.OLEJNIK,
G.G.ROZANCEV, A.N.PRAVEDNIKOV et A.J.JAKNBOVICH.
Khim.geterocikl.Soedin.Latv.S.S.R.
(1968), 4, 339.
-

NANCY, le

Vu et Approuvé
et Permis d'Imprimer

Le Président de l'Université
de NANCY I.

J.R.HELLUY

Le Président
de l'U.E.R. - P.C.B.

F.STEPHAN.

